

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. N. Graf

Off-Label-Use von Medikamenten in der Pädiatrie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von:

Falk Triem

geb.am 24.01.1970 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis	Seite
Zusammenfassung	4
Abstract	6
1. Einleitung	
1.1 Problemstellung	7
1.2 Juristischer Hintergrund in der Diskussion um Off-Label-Use	11
1.3 Novellierungen in der Arzneimittelgesetzgebung	12
1.4 Neuerungen des gemeinsamen Bundesausschusses	13
1.5 Off-Label-Use in der klinischen Praxis der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	17
2. Fragestellung	18
3. Methode	
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Zusammenführung der Daten	20
3.3 Entwicklungen einer Software zur Erfassung von Anträgen auf individuellen Heilversuch in der Anwendung von Off-Label-Use-Medikamenten	24
3.4 Funktionale Konditionen zur Datenbank	24
4. Ergebnisse	
4.1 Analyse des Auswertungsprozesses	25
4.2 Ergebnisse der Datenanalyse in Bezug auf die untersuchte Klientel	25
4.3 Software (Name : „OLAS“ für Off-Label–Administration-System) zur Erstellung und Archivierung von Anträgen auf individuellen Heilversuch bei Off-Label-Use-Anwendung	32
4.3.1 Beziehungsmodell der relationalen Datenverknüpfung	33
4.3.2 Benutzeranwendung	34

5.	Diskussion	
5.1	Beurteilungen der Auswahlkriterien	40
5.2	Rote Liste versus Fachinformation	41
5.3	Limitation der Ergebnisse	41
5.4	Erschwernisse bei der Recherche	41
5.5	Berücksichtigung von Entwicklungsprozessen	43
5.6	Weiter bestehende Bedarfe	45
5.7	Vergleiche mit anderen Studien	46
5.8	Usability der Datenbank	50
5.9	Aktualisierung der Off-Label-Thematik	53
5.10	Fazit	57
6.	Ausblick	58
7.	Abkürzungsverzeichnis	60
8.	Literaturverzeichnis	62
9.	Tabellenverzeichnis	72
10.	Anhang	76
11.1	Tabelle VII Medikamente allgemein	73
11.2	Tabelle VIII Wirkstoffe	97
	Dank	102

Zusammenfassung:

Der sogenannte Off-Label-Use in der Pädiatrie von Medikamenten, das heißt der Einsatz von Medikamenten außerhalb der Zulassung, ist für Patienten, Ärzte und Kostenträger in juristischer und ethischer Hinsicht ein bislang unzureichend gelöstes Problem.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die folgenden Fragen zu bearbeiten:

- Wie hoch ist der Anteil an Off-Label eingesetzten Medikamenten, differenziert nach Substanzgruppen, allgemein für den pädiatrischen Bereich nicht vorhandener Zulassung, und im Vergleich zwischen den Angaben der *Roten Liste(RL)* gegenüber der *Fachinformation/FachInfo-Service(FS)* auf einer pädiatrischen hämato-onkologischen Station ?
- Aus welchen Gründen lag im einzelnen Fall (individuell patientenbezogen) ein Off-Label-Use vor?
- Zusätzlich sollte eine Software entwickelt werden, die es ermöglicht, alle anfallenden Anträge auf individuelle Heilversuche mit Medikamenten, die off-label eingesetzt werden sollen, zeitsparend für Krankenkassen, Ethikkommissionen und Kliniken zu erstellen und prospektiv zu erfassen.

Methode:

Patientenkollektiv von 11 minderjährigen Patienten (n=11) aus der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universitätskliniken des Saarlandes. Auswertungszeitraum von Juli 1996 bis Juli 2005. Ein Off-Label-Use wurde definiert, wenn nach den Angaben der Arzneimittelhersteller in der *RL* und der *FS* (*Rote Liste /FachInfo-Service* 2004, jeweils CD-ROM-Version) die Zulassung für das Patientenalter, die Applikationsart oder die zugrunde liegende Erkrankung nicht vorlag. Überprüfung anhand der stationären und ambulanten Krankenakte. Zusätzlich wurden diese Medikamente patientenunabhängig hinsichtlich grundsätzlicher Zulassung bzw. Einschränkung im pädiatrischen Bereich ausgewertet. In die Analyse mit aufgenommen wurden Differenzierung nach Substanzgruppe und Wirkstoff, Dosierung und Applikation. Die Auswertung erfolgte mit deskriptiver Statistik.

Mit Hilfe des Programms Access 2000 wurde zusätzlich eine Software entwickelt, die Anträge auf individuelle Heilversuche übersichtlich erfassen kann und gleichzeitig dem behandelnden Arzt Hilfen anbietet, diese aufwendigen Anträge auf individuellen Heilversuch an Krankenkassen und Ethikkommissionen zeitsparend zu erstellen.

Ergebnisse:

Bei den 11 Patienten wurden insgesamt 519 Medikamente mit 472 Wirkstoffen erfasst. Da bei mehreren Kindern die gleichen Medikamente angewandt wurden, ergaben sich 285 verschiedene Medikamente aus 47 Substanzklassen mit 164 verschiedenen Wirkstoffen. Von diesen Medikamenten fehlte die Zulassung für diese Kinder bei 61% der Präparate. Es fehlten bei 158 der 519 Präparate Dosisangaben für Kinder in den FS. Im Schnitt erhielt jedes Kind 47 verschiedene Medikamente. Ein Off-Label-Use lag bei der Hälfte dieser 47 Medikamente vor. Insgesamt hätten somit für jedes Kind im Durchschnitt 23 Anträge auf individuelle Heilversuche gestellt werden müssen. Zytostatika wurden gesondert ausgewertet mit einem Off-Label-Use-Anteil von – patientenbezogen – 78%. Eine Indikation zum Stellen eines Antrages auf individuellen Heilversuch fand sich 255mal bei den 519 Verordnungen (49,2%) aus verschiedenen Gründen, die in der Auswertung differenziert wurden. Eine generelle Zulassung für Kinder fehlte bei 61% der Medikamente.

Zur Arbeitserleichterung und Qualitätssicherung für Ärzte wurde die Software „Off-Label-Administration-System (OLAS)[®]“ entwickelt. Diese gewährleistet einen übersichtlichen Zugriff auf alle relevanten Daten (incl. Publikationen), im Zusammenhang mit Off-Label-Anwendungen. Mit Hilfe dieser Software können Anträge für individuelle Heilversuche vereinfacht gestellt, retrospektiv analysiert und für zukünftige Fälle genutzt werden. Es handelt sich hierbei um eine eigenständige Open-Source-Entwicklung. Die Software liegt auf einer CD dieser Dissertation bei und unterliegt den Richtlinien für Open-Source (*opensource* 2013).

Summary:

The so-called off-label use of medicines, that is the administration of medicines outside their approval range, in paediatrics, is a problem which has still not been satisfactorily resolved for patients, physicians and funding agencies from the legal and ethical points of view.

The present work was based on the task of dealing with the following questions:

- What is the proportion of medicines used in off-label form, differentiated by substance groups, generally for the paediatric field without approval and in the comparison between the data of the *Rote Liste (RL)* and the *Fachinformation (FS)*, on a paediatric haemato-oncological ward?
- What are the reasons why an off-label use was made in specific cases (individually patient-related)?

Additionally, the aim was to develop a software enabling all applications accruing for individual treatment using off-label medicines to be created and prospectively recorded, so as to save time for health insurance funds, ethics committees and hospitals.

Method:

A patient cohort of 11 minor patients (n=11) was selected from the Clinic for Paediatric Haematology and Oncology of the Saarland University Clinics. The evaluation period ran from July 1996 to July 2005. An off-label use was defined if, according to the drug manufacturers, the approval did not exist in the *RL* and in the *FS* (each in CD-ROM version) (*Rote Liste / Fachinformation* 2004) for the patient age, the type of application or the underlying disease. The investigation was made on the basis of the inpatient and outpatient medical file. In addition, these medicines were checked, without reference to the patients, for licensing in general and for restrictions in the paediatric domain. The analysis included a differentiation according to substance group and active ingredient, dosage and application. The evaluation was made by means of descriptive statistics.

Furthermore, using the program Access 2000, a software was developed which is able to record applications for individual treatment in a clear manner while offering the attending physician aids to create these cumbersome applications for individual treatment for submission to health insurance funds and ethics committees in a time-saving manner.

Results:

For the 11 patients, a total of 519 different drugs with 472 different active ingredients were recorded. Due to the fact that the same drugs were used for different children, 285 different drugs from 47 substance classes with 164 different active ingredients were involved. 61% of these preparations had no approval for these children. For 158 of the 519 preparations dosage information for children was missing in the *FS*. On average, each child received 47 different medicines. Half of these 47 drugs were administered by off-label use. In total, 23 applications for individual treatment ought to have been made on average for each child. A separate evaluation for cytostatics showed a - patient-related - off-label use proportion of 78%.

An indication to file an application for individual treatment existed 255 times for the 519 prescriptions (49.2%) for various reasons differentiated in the evaluation. 61% of the drugs did not have a general approval for children.

As a means to facilitate the work and quality assurance performed by physicians the software "Off-Label Administration System (OLAS)[®]" has been developed. This system ensures a clear access to all relevant data (including publications) in connection with off-label applications. By means of this software, applications for individual treatment can be filed, retrospectively analysed and used for future cases more easily. This software is an independent open source development which is attached to this dissertation on a CD and is subject to the open source rules (*opensource* 2013).

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Das Bundesarzneimittelgesetz schreibt vor, dass in Deutschland nur Medikamente in den Verkehr gebracht werden dürfen, wenn sie ein bestimmtes Zulassungsverfahren beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (im Folgenden: BfArM) oder beim Paul-Ehrlich-Institut (im Folgenden: PEI) für Sera und Impfstoffe oder bei der *euro-päischen Zulassungsbehörde* der European Medicines Agency (im Folgenden: EMA, ehemals EMEA) durchlaufen haben. Der pharmazeutische Hersteller muss dieses Zulassungsverfahren selbst beantragen. Dabei müssen Art und Weise der Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit für den Patienten nachgewiesen werden. Diesen Nachweis der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit für den Patienten liefern klinische Studien am Menschen.

Vor der klinischen Prüfung steht die präklinische Forschung. Zunächst muss vor Beginn einer klinischen Prüfung diesbezüglich eine Beratung der Ethikkommission (Bildung nach Landesrecht; Zusammensetzung aus Ärzten, Naturwissenschaftlern, Rechtswissenschaftlern, Philosophen und Theologen) erfolgen. Erlässt diese ein positives Votum und genehmigt auch die zuständige Bundesoberbehörde die Studiendurchführung, so kann diese beginnen. Es folgt dann die *präklinische Entwicklungsphase*. Hier erfolgt die Entwicklung eines Arzneimittels weiter noch nicht am Menschen, aber beispielsweise im Tierversuch. Wird ein Wirkstoff mit gewünschter Wirkung und vertretbarem Risiko gefunden, erfolgen die Phasen der klinischen Prüfung (KFD 2007).

Der Ablauf klinischer Studien gliedert sich in folgende Einzelphasen:

- In *Phase I* (pharmakologische Studien) erfolgt die Prüfung der Substanz bei gesunden Probanden. Ziel sind Informationen, ob sich die Substanz im menschlichen Körper so verhält, wie es nach den Ergebnissen der präklinischen Prüfung zu erwarten wäre. (BfArM 2016) Nach Abschluss und bei nicht gravierenden Nebenwirkungen des Medikaments erfolgt
- in *Phase II* die Prüfung an wenigen Erkrankten (etwa 50 bis 500 Patienten). Die optimale Dosis wird gesucht. Es handelt sich um „therapeutisch–exploratorische Studien“ (KFD 2007). Hieraus ergeben sich Aussagen über die Pharmakodynamik (Wirkung der Arzneisubstanz im Körper).
- In *Phase III* wird an einer größeren Zahl Erkrankter geforscht (mehrere hundert

bis mehrere tausend Patienten) und es erfolgen Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln sowie Überprüfung hinsichtlich Neben- und Wechselwirkung auf Grund der großen Patientengruppe. Man spricht von „therapeutisch konfirmatorischen Studien“ (KFD 2007). Der Beleg über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist für den nun folgenden Zulassungsantrag notwendig.

- Nach Durchlaufen der ersten 3 Phasen wird ein Zulassungsantrag gestellt. Wird das neue Arzneimittel von der Behörde genehmigt, ist es über die Apotheken erhältlich.
- Die *Phase IV* überprüft das Nutzen-Risiko-Profil in der Langzeitanwendung (u.a. seltene Nebenwirkungen) nach Markteinführung des Medikaments anhand von entsprechenden Studien. Parallel hierzu finden durch Pharmaunternehmen *Anwendungsbeobachtungen* statt.

Alle 5 Jahre muss das Pharmaunternehmen die Verlängerung der Zulassung beantragen, wobei dann die neuesten Erkenntnisse über das Medikament in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden.

Die Zulassung zur Anwendung eines Arzneimittels am Menschen wird durch die Bestimmungen des *Arzneimittelgesetzes* (AMG) §§ 21–37 u. §§ 40–42 geregelt. Die Gesetzesvorlagen beruhen heute größtenteils auf den *Good Clinical Practice Guidelines* (GCP) der *International Conference of Harmonisation* (ICH) (ICH 2013) und den revidierten Fassungen der *Deklaration von Helsinki* (unter anderem Edinburgh, Schottland, 2000, letzte Revision 2013 durch die 64. Generalversammlung in Fortaleza, Brasilien).

Die Durchsetzung der Vereinbarungen obliegt den nationalen und internationalen Zulassungsbehörden.

Dieses Zulassungsverfahren ist außerordentlich aufwendig und damit mit sehr hohen Kosten verbunden. So ist es vom marktwirtschaftlichen Aspekt her betrachtet verständlich, dass die pharmazeutische Industrie meistens eine Zulassung von Medikamenten nur dann erwirkt, wenn für diese aufgrund häufiger Erkrankungen ein entsprechender Umsatz zu erwarten ist.

Bei fehlender Zulassung kann ein Medikament auch als Off-Label-Präparat eingesetzt werden. Unter Off-Label-Use ist die Anwendung eines Medikamentes außerhalb seiner Zulassung zu verstehen. Hierbei kann für eine bestimmte Indikation, für ein bestimmtes Alter, eine bestimmte Dosis oder Anwendungsart keine Zulassung vorliegen.

Die Angaben darüber, wozu und wie ein Medikament zugelassen ist, finden sich in der *Gebrauchsinformation*. Hieraus ergibt sich der Begriff des Off-Label-Use (Label = Etikett

oder Kennzeichen). In älteren und internationalen Arbeiten wird zusätzlich der Begriff *unlicensed*, im Sinne einer nicht vorhandenen formalen Zulassung verwendet (*Chalumeau 2000/ McIntyre 2000*).

Ein Off-Label-Use ist oft notwendig, wenn die benötigten Medikamente für beispielsweise eine bestimmte Altersgruppe von Patienten bislang alternativlos nicht zugelassen sind oder medizinische Erkenntnisse über Krankheiten und deren Behandlungsmöglichkeit sich schneller entwickeln, als ein aufwendiges Verfahren die Zulassung eines Medikaments ermöglicht.

Besonders im Bereich der Onkologie, der Neurologie und der Pädiatrie finden Arzneimittel auch außerhalb der Zulassung häufig Verwendung, u.a. auf dem Hintergrund langjähriger positiver Erfahrung. Aus Versorgungsstudien der USA, Israels und Europas geht hervor, dass 25 bis 90% der Arzneimittelverordnungen im stationären Bereich für Kinder und Jugendliche hinsichtlich Dosierung, Indikation oder Darreichungsform nicht durch die entsprechenden Zulassungsbestimmungen abgesichert waren oder die nationale Zulassung komplett fehlte (*Turner 1998/ Lifshitz 1999/ Conroy 2000/ Knöppel 2000/ Jong 2001/ Conti 2013*).

Beim Off-Label-Use fehlt die in klinischen Studien nachgewiesene Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Medikamentes. Hieraus resultiert für den Patienten ein höheres Risiko des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen (*Turner/ Choonara et. al 1999*).

So ist die Grenzziehung zwischen dem Fall, wann ein Mittel verabreicht werden darf und dem Fall, wann es nicht gestattet ist, durch Arzneimittelgesetz, Sozialgericht und Rechtsprechung im Grundsatz durchaus sinnvoll. Es ist nicht zu verkennen, dass aufgrund von Off-Label-Use auch schwere Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen eingetreten sind, insgesamt ein höheres Risiko für *unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)* in diesem Anwendungsbereich besteht (*Wimmer et al 2015*).

1.1.1 Haftung bei Off-Label-Use:

Tritt bei Off-Label-Use ein Schaden auf, so ist allein der Arzt haftbar, anders als bei zulassungsgemäßem Einsatz von Medikamenten, bei der eine Gefährdungshaftung durch den Hersteller von vornherein gegeben ist (*Fegert 2000/ Schwab 2000*).

„Hat der Arzneimittelhersteller allerdings durch sein Verhalten (Vertrieb/ Beratung/ Duldung) eines standardgemäßen Off-Label-Use ein Arzneimittel für neue, nicht zugelassene Indikationen zum „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ freigegeben, tritt die Gefährdungshaftung auch für einen von ihm akzeptierten Off-Label-Use ein“ (*Kassenärztliche Vereinigung Hessen 2006*).

Andererseits hat das Oberlandesgericht Köln in seinem Urteil aus dem Jahr 1990 es als

Behandlungsfehler angesehen, dass das für die Behandlung einer Herpes-Enzephalitis damals nicht zugelassene Medikament „Aciclovir[®]“ nicht eingesetzt wurde. Der Einsatz dieses Medikamentes wurde als geboten erachtet, da es wissenschaftlich erprobt war und die Nebenwirkungen bekannt waren. Außerdem habe es sich als einzig nachhaltig erfolgversprechendes Mittel herausgestellt (*Rechtsprechungsjournal* 2006). Damals wurde der behandelnde Arzt, der somit ein Off- Label- Präparat nicht anwandte, in Regress genommen.

1.1.2 Off-Label-Use in der Pädiatrie:

Dass besonders in der Kinderheilkunde Off-Label-Use Anwendung findet, liegt in dem Umstand begründet, dass eine Prüfung von Medikamenten, die zwar für Erwachsene zugelassen sind, bei Kindern aus verschiedenen (wirtschaftlichen, ethischen, psychologischen und praktischen) Gründen oft fehlt. Häufig sind die Kosten und damit wirtschaftliche Gründe ein wesentlicher Faktor. Darüber hinaus findet sich ein Mangel an Freiwilligkeit oder Einverständnis der gesetzlichen Vertreter und nicht unabdingbar ein Gruppennutzen, der in der heutigen Rechtsprechung, wenn gegeben, erlaubt ist.

Somit werden zahlreiche Arzneimittel bei Kindern nur nach Erfahrungswerten dosiert. Um diesem Mangel in begrenztem Rahmen zu begegnen, hat das Bundesministerium für Gesundheit (im Folgenden BMG) im April 2002 ein Expertengremium beim BfArM eingerichtet, mit dem Ziel, eine Zulassungserweiterung für unter anderem bei Kindern eingesetzte therapeutisch wichtige Arzneimittel festzulegen. Diese Erweiterung soll für die pharmazeutische Industrie sowohl Anreize als auch zusätzliche Auflagen bewirken.

Im klinischen Alltag stellt auch die Anwendung von Generika (Nachahmerpräparat als wirkstoffgleiche Kopie eines bereits zugelassenen Arzneimittels) ein besonderes Problem dar. Bei Generika beantragen die Nachahmerfirmen häufig die Zulassung des Präparats nur für die Hauptindikation des Originalpräparats und ersparen sich damit das aufwendige und teure Zulassungsverfahren für die Überprüfung weiterer Indikationen (*Kassenärztliche Vereinigung Hessen*, 2006).

In der Literatur finden sich teils weit auseinandergehende Angaben bezüglich des Umfangs des Off-Label-Use im pädiatrischen Bereich: Es werden Zahlen zwischen 13 und 90% (*Bücheler* 2002) genannt, deren hochsignifikante Differenz sich aus den individuellen Fragestellungen sowie dem jeweils untersuchten Faktor ergibt. Im Detail wird hierauf in der Diskussion (Gliederungspunkt 5.4. dieser Arbeit) eingegangen.

1.1.3 Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen:

Andere Studien zum Off-Label-Use zeigen, dass häufig die Rate *unerwünschter Arzneimittelwirkungen* (UAW) bei off-label eingesetzten Medikamenten in der Pädiatrie höher ist, bislang ältere Medikamente in der Pädiatrie eher zugelassen werden als neuere, wirksamere Arzneimittel mit weniger Nebenwirkungen. Als praktische Folge werden individuell besser geeignete Medikamente im Rahmen einer bestimmungsgemäßen Anwendung häufig den minderjährigen Patienten vorenthalten (*Mueller 2009*).

Bei *Horen* und Mitarbeiter wurde 2002 in einer prospektiven Untersuchung von 1419 Kindern in 39 verschiedenen französischen Arztpraxen ein signifikanter Kontext zwischen der Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen und dem Einsatz von off-label angewandten Präparaten aufgezeigt. Das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen war bei den Off-Label-Präparaten dreimal höher als bei der Anwendung zugelassener Medikamente. Daneben zeigte sich, dass die Anwendung eines Arzneimittels unter einer Kontraindikation beziehungsweise unter einer nicht zugelassenen Indikation einen Risikofaktor hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkung darstellt (*Rascher 2007*).

1.2 Juristischer Hintergrund in der Diskussion um Off-Label-Use

Die wiederholt juristisch teilweise unzureichend geklärte Situation im Off-Label-Use verdeutlichen beispielsweise drei Gerichtsurteile:

Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil vom 18.05.2004 eine Kostenerstattung durch eine Krankenkasse für eine bestimmte Arzneimitteltherapie abgelehnt. Der Kläger, ein an einem Harnblasenkarzinom mehrfach operierter Patient, beantragte im Mai 1998 die Kostenübernahme für ein in den Niederlanden zugelassenes Medikament, *Immucothel*[®]. In Deutschland war das Zulassungsverfahren im Hinblick auf die Wirksamkeit jedoch noch nicht abgeschlossen. In Österreich lag die Zulassung seit 2002 vor (*Bundessozialgericht 2004*).

Aufgrund der Sachlage, dass weder das BfArM in Deutschland noch die europäischen Institutionen *Immucothel*[®] als fertiges und geprüftes Arzneimittel zugelassen haben, lehnte die Krankenkasse die Kostenübernahme ab. Auch der Hinweis des Patienten auf europäisches Recht und die Positiva der Behandlung wie auch auf die allgemeine Datenlage und die entsprechende Fachliteratur genügten dem Gericht nicht zur Revision seines Urteils.

Außerdem begründete das Bundessozialgericht die Verwerfung der Revision u.a. auch mit dem Hinweis, der Einsatz des Präparates in Deutschland beruhe auf einem strafba-

ren Verhalten und verbotswidrigem Handeln.

Das Bundesverfassungsgericht hat jedoch in seinem Urteil vom 06.12.2005 („Nikolausurteil“) gegen die Verweigerung einer Leistung einer gesetzlichen Krankenversicherung für eine neue Behandlungsmethode entschieden und ein angegriffenes Urteil des Bundessozialgerichtes aufgehoben.

Die Begründung lautete: Es sei „mit der grundgesetzlich garantierten Handlungsfreiheit, dem Sozialstaatsprinzip und dem Grundrecht auf Leben nicht vereinbar, einen gesetzlich Krankenversicherten, für dessen lebensbedrohliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlungsmethode nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf“ bestehe (*Bundesverfassungsgericht* 2005).

Die Sozialgerichte hätten daher zu prüfen, ob nach gewissenhafter ärztlicher Abschätzung die Behandlung diesen Bedingungen entspräche.

Das Bayerische Landessozialgericht hob mit Entscheid vom 8. April 2013 ein zuvor ergangenes Urteil des Sozialgerichtes Regensburg mit Eilbeschluss auf. Die vom Gericht veranschlagten Kosten für eine Off-Label-Behandlung in Höhe von 20.000 Euro wurden letztlich der Krankenkasse eines Patienten in Rechnung gestellt und somit die im Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland festgehaltene Schutzpflicht des Staates für das Leben (*Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland* 1977) den wirtschaftlichen Interessen des Kostenträgers übergeordnet (*Bayerisches Landessozialgericht* 2013).

1.3 Novellierungen in der Arzneimittelgesetzgebung

Ein neues Signal im Zusammenhang mit dem Off-Label-Use setzte die 12. Novellierung des AMG für die Durchführung von *Investigator Initiated Trials (IIT)* unter besonderer Berücksichtigung von Therapieoptimierungsstudien (*TOS*) vom 06.08.2004.

Diese Novellierung wurde auch zur Angleichung an die EU-Gesetzgebung erforderlich. Darin werden unter anderen genaue Regelungen zur Forschung bei Minderjährigen festgelegt:

Die Forschung bei Minderjährigen muss nach Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft folgende Kriterien erfüllen:

1. Sie muss der Lebensrettung, Wiederherstellung der Gesundheit oder der Leidensterleichterung dienen.
2. Sie muss von Nutzen für eine ganze Gruppe sein.
3. Sie muss zur Bestätigung von Daten aus Erwachsenenstudien im Hinblick auf Therapie von Kindern dienen.
4. Sie darf nur mit minimalem Risiko verbunden sein.
5. Sie muss in Verbindung mit fachlich qualifizierter und psychologischer Aufklärung erfolgen.
6. Die Beachtung des mutmaßlichen Willens des Minderjährigen ist zu gewährleisten.

Hier wird erstmals festgeschrieben, dass Arzneimittelstudien bei Kindern auch einem gemeinnützigen Ziel dienen können.

In den folgenden Jahren finden weitere Änderungen des AMG statt. Dies resultiert unter anderem aus der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Diese löst die bis dahin gültige Europäische Richtlinie 2001/20/EG ab. Hierdurch wird eine weitere Harmonisierung von Antragsverfahren und Meldewesen bei klinischen Arzneimittelstudien auf europäisch-multinationaler Ebene durch vorgegebene Standards gefördert. Eine letztendliche Genehmigung erfolgt weiter national.

Die oben genannte Erlaubnis zu gruppennützigen klinischen Studien bei Minderjährigen unter entsprechenden Voraussetzungen wird hierbei auf die Gruppe nichteinwilligungsfähiger Erwachsener optional in engen Grenzen erweitert (*Official Journal of the European Union* 2014).

1.4 Neuerungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenkassen und Krankenhäuser in Deutschland.

Rechtlich legitimiert durch den Gesetzgeber (SGB V § 91), bestimmt er durch Richtlinien den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen. Er entscheidet damit unter anderem über Kostenerstattung im Krankheitsfall bei über 70 Millionen Versicherten der *Gesetzlichen Krankenversicherung* (GKV). Darüber hinaus beschließt der G-BA im ambulanten und stationären Bereich Maßnahmen zur Qualitätssicherung im Gesundheitswesen.

In der Anlage 9A der Arzneimittelrichtlinie listet der G-BA in Verbindung mit drei Expertengruppen zum Off-Label-Use in der Onkologie, der Infektiologie und der Neurologie/Psychiatrie positiv bewertete Präparate auf, welche zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden dürfen, in der Anlage 9B nicht verordnungsfähige Präparate.

So hat der G-BA in einer ersten Entscheidung zum Off-Label-Use in der Onkologie einen Wirkstoff der Anlage A (6-Fluorouracil bei Brustkrebs) und zwei Wirkstoffe der Anlage B (*Irinotecan*[®] zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und inhalatives Interleukin-2 zur Behandlung des Nierenkarzinoms) zugeordnet.

Aktuell bestehen drei Expertengruppen beim BfArM zum Off-Label-Use für die Fachbereiche Onkologie, Innere Medizin (Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/Aids) sowie für Neurologie/Psychiatrie. Deren Empfehlungen werden an den gemeinsamen Bundesausschuss (GB-A) weiter geleitet; dieser entscheidet dann über die Erstattungsspflicht für die Krankenkassen. Voraussetzung für den Off-Label-Use ist „nach Angaben des GB-A neben der Aufnahme der Arzneimittel-Richtlinie eine positive Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung eines Arzneimittels in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet sowie die Anerkennung des Off-Label-Use als bestimmungsgemäßen Gebrauch durch den Hersteller.

Für die in den Richtlinien nicht geregelten Fälle gilt weiterhin die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002, wonach ein Off-Label-Use nur

- bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig ist,
- wenn es keine Behandlungsalternative gibt und
- nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse die begründete Aussicht besteht, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt“ (*Deutsches Ärzteblatt* 2006).

1.4.1 Entwicklung der EU-Verordnung Nr. 1901/2006 zu Kinderarzneimitteln

Wie langwierig und überfällig der Weg zu Lösungen der dargestellten Problematik ist, zeigt sich beispielsweise bei der Entwicklung zur EU-Verordnung Nr. 1901/2006 zu Kinderarzneimitteln bei Betrachtung der wichtigsten Entwicklungsschritte über 10 Jahre. Sie wurde von einer europäischen Fachgruppe von Pädiatern und klinischen Pharmakologen bei der EMEA entwickelt:

12.1997: EMEA und Europäische Union analysieren in mehreren Expertenworkshops die Mängel der Arzneimittelentwicklung bei Kindern

01.2000: Inkrafttreten der EG-Verordnung Nr. 141/2000 zu Arzneimitteln gegen

seltene Krankheiten (Orphan Drugs). Dies führte zur Verbesserung bei Entwicklung und Zulassung von Pädiatrie-Medikamenten.

01.2001: ICH-Leitlinie E11 für Planung und Durchführung von Kinderstudien.

05.2001: EU-GCP-Richtlinie 2001/20/EG (good clinical practice) erlauben Kinderstudien bei Gruppennutzen.

10.2001: Gründung des Expertengremiums Arzneimittel für Kinder und Jugendliche bei BfArM (VfA 2006).

02.2002: Konsultationspapier Better Medicines for Children der Europäischen Kommission sieht Patentverlängerung und Netzwerk für pädiatrische Studien vor (*European Commission* 2002)

08.2004: Umsetzung der europäischen Leitlinie ICH E11 in der 12. Novelle des AMG.

09.2005: 14. Novelle des AMG regelt, dass Finanzierung der stationären Versorgung auch bei der klinischen Prüfung mit Arzneimitteln durch die Kostenträger zu erfolgen hat (*Rascher* 2006).

12.2006 / 01 2007: EU-Verordnung Nr. 1901/2006 zu Kinderarzneimitteln (Inkrafttreten 30 Tage nach Publikation im Amtsblatt, also am 26.01.2007). Erste Änderungsverordnung Nr. 1902/2006: Ermächtigung der EU-Kommission zur Verhängung von Geldbußen bei Verstößen gegen die vorliegende Verordnung.

Mit dem Inkrafttreten der neuen europäischen Verordnung für Kinderarzneimittel am 26. Januar 2007 wurden erstmals Kinder in das Zentrum einer Arzneimittelgesetzgebung gestellt. Dadurch wurde den pädiatrischen Patienten (Frühgeborene bis Jugendliche) eine privilegierte Schlüsselstellung eingeräumt (*DGKJ* 2007). Konkret beinhaltet das neue europäisch verbindliche Gesetz folgende Punkte:

- Vor jedem Antrag auf Neuzulassung eines Arzneimittels wird der neu zu berufende *Pädiatrieausschuss* bei der EMA befragt, ob das Arzneimittel einen relevanten Nutzen bei vertretbarem Risiko haben könnte. Wenn ja, soll ein umfassendes Prüfkonzept für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe erarbeitet werden.
- Bei sich bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln soll durch Patent- und Datenschutzverlängerung dem Hersteller ein Anreiz zur Nacharbeit an einem wirksamen und sicheren Kinderarzneimittel geboten werden.

- Unnötige und wenig aussagekräftige Studien an Kindern sollen verhindert werden und die Transparenz von aktuellen, auch teils noch nicht veröffentlichten Studien an Kinderarzneimittelstudien sichergestellt werden.
- Finanzmittel zur Erstellung kindgerechter Prüfmethode und zur Durchführung multizentrischer Studien sollen von der europäischen Forschungsförderung garantiert werden.
- Ein Pharmakovigilanzsystem zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Spätfolgen soll aufgebaut werden (*Amtsblatt der Europäischen Union* 2006).

Obwohl ein gutes Gleichgewicht zwischen Anreizen für die Forschung und industrieller Verpflichtung besteht, bleiben folgende Kritikpunkte offen:

- Für kleinere Pharmafirmen wird die Balance zwischen finanziellem Ausgleich durch vorgesehenen Anreiz und geforderten Aufwand nicht immer zu halten sein.
- Die Notwendigkeit der Zulassung und Vermarktung in allen EU-Staaten ist kaum kontrollierbar. Eine Patentverlängerung erscheint nur in den Ländern, in denen das Produkt vermarktet wird, sinnvoll.
- Es ist nicht klar, ob Freistellungen und Aufschübe geeignet sind, einen zu frühen Einschluss von Kindern in klinische Studien zu verhindern (*Bergander* 2007).

Positiv zu bewerten ist, dass durch die damalige EU-Kinderarzneimittelverordnung, erstmals in der europäischen Arzneimittelgesetzgebung, die EMA Einfluss auf die Entwicklung von Medikamenten nehmen kann (*Schlingensiepen* 2010).

Diese Entwicklung setzt sich durch die oben dargestellte Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 mit pädiatrischem Prüfkonzept (*Paediatric Investigation Plan, PIP*) und der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln/Clinical Trial Regulation fort. Kritische Diskussionspunkte in verschiedenen Bereichen hierbei ergeben sich selbstverständlich aufgrund noch bestehender teilweiser Diskrepanzen zwischen multinationalem EU-Anspruch der EMA und aktuellen nationalen Gegebenheiten.

1.5 Off-Label-Use in der klinischen Praxis der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

Die Voraussetzungen für die juristische und wirtschaftliche Absicherung eines Off-Label-Use sind, wie oben dargestellt, umfassend definiert, aber in der täglichen Routine vom praktizierenden Arzt nur schwer umzusetzen. Er muss wissen, ob sich ein Präparat aktuell in einem Zulassungsverfahren befindet, er muss über Veröffentlichungen und Ergebnisse von Konsensuskonferenzen informiert sein, woraus hervorgeht, ob er ein Präparat tatsächlich beispielsweise bei einer speziellen Indikation verordnen darf; und es wird selbstverständlich vorausgesetzt, dass sich der verordnende Arzt, zum Beispiel unter Zuhilfenahme der *RL* bzw. der *FS* der Hersteller, genau über Indikation, Altersfreigabe, Gegenanzeigen und erlaubte Applikationsform informiert hat. Schließlich bleibt für den Arzt, nachdem er sich für einen Off-Label-Use entschieden hat und dies medizinisch begründen kann, die Unklarheit, ob die Kosten für diesen sogenannten „individuellen Heilversuch“ von der entsprechenden Krankenkasse des Patienten getragen werden oder ob der Arzt sogar mit Regressansprüchen durch die Krankenkasse gegenüber seiner Person rechnen muss. Die Kassenärztliche Vereinigung Hessen hat sich diesbezüglich geäußert: „Man wird den hessischen Vertragsärzten deshalb empfehlen müssen, bei teureren Präparaten zunächst bei der Arzneimittelfirma zu hinterfragen, ob tatsächlich eine Zulassung für die vorgesehene Indikation besteht. Ist dies nicht der Fall, ist es sicher besser, zunächst bei der Krankenkasse die Zustimmung zur Verordnung einzuholen als ungeprüft in einen Regress zu laufen. Diese Empfehlung gilt insbesondere bei der Verordnung teurer Immunsustanzen oder auch von Onkologika auszusprechen“ (Kassenärztliche Vereinigung Hessen 2006). Aktuell wird den bisherigen Rechtsprechungsurteilen noch das Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V der gesetzlichen Krankenkassen juristisch entgegengebracht (Gassner 2013).

Die Erfahrung zeigt, dass in der Praxis der bürokratische Aufwand sowie die notwendige, ständig aktualisierte Recherche nur sehr zeitaufwendig durchführbar sind. Trotz Therapieoptimierungsstudien, auf welche zur Argumentation zurückgegriffen werden kann, und trotz der Tatsache, dass sich die Pharmaindustrie in ihren *FS* um juristische Absicherung bemüht, alle Eventualitäten ein- beziehungsweise auszuschließen, bleibt die oben dargestellte Gesamtsituation in der praktischen Arbeit am minderjährigen Patienten für den einzelnen Arzt weiter unbefriedigend gelöst.

2. Fragestellung:

Zur Argumentationshilfe in der aktuellen Diskussion, mit dem Ziel einer adäquaten Patientenversorgung, Kostenoptimierung und effektiven Arbeitserleichterung des Arztes, soll die vorliegende Arbeit folgende Fragen beantworten:

2.1 Wie hoch ist der Anteil der Off-Label-Medikamente (aufgrund der Indikation oder des Alters der Patienten, der Applikationsart oder der Darreichungsform) in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie?

Wie ist die Verteilung diesbezüglich hinsichtlich der einzelnen Medikamente (nach Wirkstoffen und Substanzklassen)

2.2 Welcher Aufwand ist notwendig, um bei dem einzelnen Patienten bei jeder Verordnung eines Medikamentes eine eindeutige Aussage darüber treffen zu können, ob dieses Präparat entsprechend zugelassen ist?

Und lassen die Angaben durch die Pharmahersteller in der *RL* und den *FS* eindeutige Aussagen diesbezüglich zu?

2.3 Gibt es eine effiziente Möglichkeit, mittels einer Software alle in einer klinischen Abteilung gestellten *Anträge auf individuellen Heilversuch* mit Hilfe einer Datenbank zu erfassen, auf welche dann im Bedarfsfall zurückgegriffen werden kann? Ist hierdurch eine deutliche Arbeitserleichterung für den behandelnden Arzt zu erzielen? Lassen sich mit einer solchen Software Anträge auf individuelle Heilversuche automatisieren?

3. Methode

3.1 Patientenkollektiv

Deskriptive Statistik mittels Excel-Tabellen-Format:

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse, mit der die Häufigkeit des Off-Label-Use von Medikamenten in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Universitätskliniken des Saarlandes ermittelt werden soll. Hierzu wurden die Krankenakten von 11 Patienten ($n = 11$) ausgewertet, die solide oder embryonale Tumoren, eine Erkrankung des hämatologischen Systems oder eine nicht maligne hämatologische Erkrankung vorwiesen. Dabei wurden alle Medikamente erfasst, welche dem Patienten während seiner gesamten stationären und ambulanten Behandlung verordnet wurden. Die Analyse erstreckte sich über den Zeitraum von Juli 1996 bis Juli 2005. Sie beinhaltete sowohl die Diagnostik als auch die stationäre und ambulante Behandlung inklusive gegebenenfalls einer Rezidivbehandlung bis zum Abschluss der Behandlung. Die Charakteristika der 11 Patienten sind in Tabelle I wiedergegeben. Es handelte sich um 3 Mädchen und 8 Jungen im Alter zwischen 4 und 16 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 9,1 Jahren.

Tabelle I:

Charakteristika der 11 Patienten, deren Krankenakten zur Analyse herangezogen wurden.

Patient	Geschlecht	Alter	Diagnose
1	männlich	16 Jahre	Glioblastom
2	männlich	15 Jahre	ALL
3	männlich	4 Jahre	Osteosarkom
4	weiblich	4 Jahre	Wilms-Tumor
5	männlich	11 Jahre	Osteosarkom
6	weiblich	9 Jahre	ALL
7	männlich	6 Jahre	ALL
8	männlich	15 Jahre	NHL
9	männlich	3 Jahre	ALL
10	weiblich	6 Jahre	ITP
11	männlich	11 Jahre	ALL

ALL – akute lymphatische Leukämie ; NHL – Non-Hodgkin-Lymphom ; ITP - idiopathische thrombozytopenische Purpura

Die Patienten wurden bewusst auf den pädiatrisch-onkologischen und -hämatologischen Bereich, die Anzahl auf 11 beschränkt, um eine individuell quantitative und qualitative Auswertung zu ermöglichen.

Zur Grundlage der Analyse, ob ein Off-Label-Use vorlag, und zur Klärung der Frage, in wie vielen Fällen sich bei den Herstellern eindeutige Dosierungsangaben für Kinder bzgl. der Indikation und vor allem klare Angaben hinsichtlich des zugelassenen Alters fanden, wurden die CD-ROM-Versionen der *RL* und der *FS* der Ausgabe 3/2004 herangezogen.

3.2 Zusammenführung der Daten:

Zur Erfassung und Auswertung der erhobenen Daten wurde als erster Schritt für jeden Patienten eine Tabelle (**Tabelle II – Ausschnitt, patientenbezogene Auswertung**) mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 1997 des Herstellers Microsoft erstellt; dabei wurden jedes einzelne Medikament, der dazugehörige Wirkstoff und die entsprechende Substanzgruppe erfasst. Außerdem wurden die Indikation (hier die Hauptdiagnose), die Darreichungs- und die Applikationsform sowie die in der *FS* und *RL* genannten Gegenanzeigen (GA) sowie Anwendungsbeschränkungen (AWB) des entsprechenden Medikaments erfasst. Schließlich erfolgte eine erste Überprüfung, ob nach *FS* und *RL* das jeweilige Medikament für das Alter oder die Indikation zugelassen waren und ein entsprechender *Antrag auf individuellen Heilversuch* hätte gestellt werden müssen (Antrag ja/nein). Zusätzlich erfolgte eine Erfassung der Preisangabe des jeweiligen Medikaments, vom jeweils günstigsten Hersteller.

Wenn aufgrund unklarer oder fehlender Informationen von Seiten des Herstellers eine Unsicherheit bestand, ob sich das Präparat im Off-Label-Use befand; wurde dies dann in den weiteren Ergebnissen/ Tabellen als „**unklar**“ definiert. Zum Beispiel, wenn keine Lebensalterangaben bei Dosierung für „Kinder“ genannt wurden oder Diskrepanzen in den Angaben zwischen *RL* und *FS* bestanden.

Teilweise fanden sich in der *RL* Dosisangaben für Kinder, jedoch nicht in der *FS*. Darüber hinaus konnten manche Präparate durch unklare Darstellung in den Patientenkurven nicht exakt zugeordnet werden, wenn nicht klar ersichtlich war, ob der Wirkstoff oder der Handelsname gemeint ist. Daraus ergeben sich dann wieder teils divergente Zulassungen. Wenn sich in der *FS* keine Dosisangaben für Kinder fanden, wurde dies als „antragspflichtig“ bewertet.

Tabelle II: (Beispiel Ausschnitt) patientenbezogene Auswertung*Proband I, Diagnose Glioblastom, Alter 16 Jahre*

Medika- ment/ Hersteller	Wirkstoff	Substanz- gruppe	Indikation	Entspr. Diagnose	Darreichung	Ent.Appl.	GA	AWB	Alters- entspr. Zulassung	Preis/ Einheit	Antrag j/n	Alter
Cisplatin medac	Cisplatin	Zytostatika	Osteosar- kom	Nein	Infusionslsg.	Ja	Keine Altersbe.	./.	Ja	10 mg: 19,23 €	Ja (Indikation)	16 Jahre

GA – Gegenanzeigen ; AWB - Anwendungsbeschränkung

Im zweiten Schritt wurden die Medikamente aller Kinder mit zugehörigem Wirkstoff und Substanzgruppe und der von den Herstellern vorgesehenen Indikation im Excelformat dokumentiert (***Tabelle VII, Medikamentenauswertung - patientenunspezifisch; im Anhang***).

Es wurden zusätzlich die Darreichungsform und die vom Hersteller empfohlene Applikationsform mit der bei jedem Patienten im Einzelnen angewandten Form verglichen. Auch hier wurde dokumentiert, ob sich in der *FS* und/oder der *RL* Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen sowie Aussagen zum Zulassungsalter fanden. Zusätzlich erfolgte auch hier die Erfassung der Preise pro Einheit vom jeweils günstigsten Hersteller. Zielsetzung hierbei war, zunächst ohne Abgleich mit den individuellen Patientendaten bereits eine Vorauswahl treffen zu können, ob das entsprechende Medikament überhaupt für Kinder zugelassen ist beziehungsweise ob sich darüber Angaben beim Hersteller finden.

Um zu klären, aus welchen Substanzklassen die meisten Medikamente stammen, die entweder für ein bestimmtes Alter oder für die Indikation nicht zugelassen waren oder keine Dosisangabe für Kinder oder Jugendliche vorlag, wurde für diese Aspekte eine weitere Analyse vorgenommen (ebenfalls als Excel Tabelle, s.u.).

Tabelle III: Substanzklassen – Altersbeschränkung; patientenunspezifisch

Endauswertung Substanzklasse				
Substanzklasse	Anzahl Medikamente	Anzahl ver- sch. Wirkstof- fe	Altersbe- schränkung ja	Altersbe- schränkung nein
Antibiot./Antiinfekt./Virusstatika	48	19	28	20
Analgetika	37	10	34	3
Antacida	5	2	4	1
Antiallergika/Antihistaminika	3	3	3	
Antidiabetika	2	1		2
Antidota	2	2	2	
Antiemetika	8	2	8	
Antihämorrhagika	1	1		1
Antihypotonika	7	4	4	3
Antimykotika	9	5	5	4
Antiphlogistika (NSAR)	2	2	1	1
Antitussiva	9	7	4	5
Bronchospasmolytikum	11	6	6	5
Corticoide	7	4		7
Dermatika	5	5	1	4
Diagnostika	1	1		1
Diuretika	8	4	1	7
Durchblutungsfördernde Mittel	2	1	1	1
Elektrolyte	1	1		1
Enzym antineoplastisch	1	1		1
Enzyminhibitor / Antikoagulanz	1	1		1
Fettlösungen	1	1	1	
Fibrinolytika	1	1	1	
Gichtmittel	4	1	2	2
Herpesmittel	2	2	2	
Hypnotika	2	2	1	1
Immunglobuline	2	1		2
Immunmodulatoren	2	2	1	1
Immunsuppressiva	1	1	1	
Kardiaka	1	1		1
Laxantia	9	5	5	4
Magen-Darmmittel	17	11	13	4
Mund-und Rachentherapeutika	2	2	2	
Muskelrelaxantien	1	1	1	
Narkosemittel	10	5	5	5
Ophthalmika	8	6	4	4
Osmotherapeutika	1	1		1
Osteoporosemittel	1	1	1	
Psychopharmaka	8	6	6	2
Rhinologika/Sympathikomimetika	2	1	2	
Schilddrüsen therapeutika	1	1		1
Sera	6	5	5	1
Spasmolytikum	5	1	4	1
Venentherapeutika	1	1		1
Vitamine	2	2		2
Wundbehandlungsmittel/Antiseptika	3	3		3
Zytostatika	22	18	8	14
Summe:	285	164	162	123

3.3 Entwicklung einer Software zur Erfassung von Anträgen auf individuellen Heilversuch in der Anwendung von Off-Label-Use-Medikamenten:

Zur übersichtlichen Erfassung aller bisher bei Kostenträgern/Krankenkassen gestellten *Anträge auf individuellen Heilversuch* und aller Medikamente, die in diesem Kontext erfasst wurden, wurde zwecks Ökonomisierung ein entsprechendes Antragsformular erstellt. Hierdurch können auf die bereits erfassten Informationen/Daten (einschließlich Registrierung von etwaigen Therapieoptimierungsstudien und Literaturangaben, mit denen bei vorherigen Anträgen argumentiert wurde) zugegriffen werden. Dies wurde unter Zuhilfenahme des Programms *MS-Access 2000* erreicht. Das Programm dient zur Erstellung und Verwaltung von relationalen Datenbanken; diese entsprechen einer Ansammlung von Datentabellen, welche in Relation gesetzt werden (ein einzelner Datensatz entspricht hierbei einer Zeile in einer Tabelle).

3.4 Funktionale Konditionen zur Datenbank

Folgende Anforderungen werden durch die Datenbank optional erfüllt:

- Erfassung von Stammdaten der Patienten (individuelle, krankheitsbezogene, kostenträgerbezogene)
- Erfassung von Kostenträgerdaten
- Erfassung aller bei Kostenträgern/Krankenkassen gestellter *Anträge auf individuellen Heilversuch* und aller Medikamente, die in diesem Kontext erfasst wurden
- Registrierung von etwaigen Therapieoptimierungsstudien und Literaturangaben, mit denen bei zuvor gestellten Anträgen argumentiert wurde
- Datensammlung aller bereits erfasster Medikamente mit Darreichungsform, Applikationsart, zugelassenen Indikationen, Altersfreigabe, die bei den registrierten Patienten angewandten Indikationen und Studienangabe entsprechender Anwendungen
- Verknüpfungsmöglichkeit aller genannter Daten zur Recherche und Erstellung eines neuen *Antrags auf individuellen Heilversuch* bei den Kostenträgern.

4. Ergebnisse

4.1 Analyse des Auswertungsprozesses

Trotz der bewussten Beschränkung der Daten auf das Spektrum der pädiatrisch-onkologischen und -hämatologischen Erkrankungen bei einer Patientenklientel von 11 Kindern wurde der große, vor allem zeitliche Aufwand deutlich, der notwendig ist, wenn ein behandelnder Arzt sich bei jedem einzelnen verabreichten Medikament über die Frage des Off-Label-Use Klarheit verschaffen möchte. Auch wurde die Komplexität der Thematik im klinischen Alltag deutlich (Details siehe im Folgenden und unter 4.3).

4.2 Ergebnisse der Datenanalyse in Bezug auf die untersuchte Klientel

Insgesamt wurden 519 Einzelmedikamente bei den 11 Patienten erfasst. Im Durchschnitt erhielt jedes Kind während des Behandlungszeitraums 47 verschiedene Einzelpräparate (Handelspräparate).

Da bei mehreren Kindern die gleichen Medikamente angewandt wurden, ergaben sich 285 verschiedene Medikamente aus 47 verschiedenen Substanzklassen, mit 164 verschiedenen Wirkstoffen. Von diesen Medikamenten fehlte die Zulassung für diese Kinder bei 173 Präparaten. Dies entspricht einem Anteil von 61%. Insgesamt fehlten bei 158 von den 519 Präparaten Dosisangaben für Kinder in den *FS*.

Im Schnitt erhielt jedes Kind 47 verschiedene Medikamente. Ein Off-Label-Use lag bei der Hälfte dieser 47 Medikamente vor. Insgesamt hätten somit für jedes Kind im Durchschnitt 23 Anträge gestellt werden müssen.

Tabelle IV: – patientenbezogen – Gründe für Off-Label-Use

Patientenauswertung:

Pat.ID./Diagnose:	Anzahl Medikamente	Anzahl Wirkstoff	Anzahl Substanzen	Anzahl zugew. Med.	Nach Alter nicht zugew. Med. (1)	Nach Indik. nicht zugew. Med.(2)	Sonstiger Grund für Nicht-zulassung (3)	Einschränkung nach AWB in RL oder sonst unklar	Eindeutig Antragspflichtig(wegen Indik.,Alter,sonstig o. unklar)	Keine Dosierung in FS(> zus. antragspflichtig) (5)	Prozent antragspflichtige Medikamente(%)
2 (c-ALL)	37	35	18	31	1	1	4	1	6	11	46
7 (ALL)	35	34	19	29	./.	./.	4	2	6	8	40
9 (ALL)	43	41	22	36	1	./.	4	2	7	9	37
6 (c-ALL)	64	56	29	53	2	./.	3	6	11	14	39
11 (B-ALL)	88	76	37	68	6	2	5	8	20	31	58
Summe ALL	267	242	125	217	10	3	20	19	50	73	
3 (Osteosarkom)	34	33	18	31	2	./.	./.	1	3	12	44
5 (Osteosarkom)	73	64	26	54	4	5	./.	10	19	28	64
Summe Osteosarkom	107	97	44	85	6	5	0	11	22	40	
1 (Glioblast.)	34	34	24	30	./.	4	./.	./.	4	17	62
4(Nephroblast./Wilms)	18	16	10	17	./.	./.	./.	1	1	3	22

Pat.ID./Diagnose:	Anzahl Medikamente	Anzahl Wirkstoff	Anzahl Substanzen	Anzahl zugef. Med.	Nach Alter nicht zugef. Med. (1)	Nach Indik. nicht zugef. Med.(2)	Sonstiger Grund für Nicht-zulassung (3)	Einschränkung nach AWB in RL oder sonst unklar	Eindeutig Antragspflichtig(wegen In-dik.,Alter,sonstig o. unklar)	Keine Dosierung in FS(-> zus. antragspflichtig) (5)	Prozent antragspflichtige Medikamente(%)
2 (c-ALL)	37	35	18	31	1	1	4	1	6	11	46
7 (ALL)	35	34	19	29	./.	./.	4	2	6	8	40
9 (ALL)	43	41	22	36	1	./.	4	2	7	9	37
6 (c-ALL)	64	56	29	53	2	./.	3	6	11	14	39
11 (B-ALL)	88	76	37	68	6	2	5	8	20	31	58
Summe ALL	267	242	125	217	10	3	20	19	50	73	
3 (Osteosarkom)	34	33	18	31	2	./.	./.	1	3	12	44
5 (Osteosarkom)	73	64	26	54	4	5	./.	10	19	28	64
Summe Osteosarkom	107	97	44	85	6	5	0	11	22	40	
8 (B-Zell NHL)	37	32	17	31	1	./.	2	3	6	10	43
10 (ITP/M. Werlhof)	56	51	24	42	3	1	3	6	14	15	52
Gesamt-Summe	519	472	244	422	20	13	25	40	97	158	Ø49,2%

AWB – Anwendungsbeschränkung ; ALL – akute lymphatische Leukämie ; c-ALL - common-ALL; B-ALL – B-lymphozytäre ALL ; Glioblast. – Glioblastom ;
NHL – Non-Hodgkin-Lymphom ; ITP/M.Werlhof - idiopathische thrombozytopenische Purpura/Morbus Werlhof

Tabelle V: Substanzklassen – Altersbeschränkung – patientenunabhängig

(Bei mehreren Präparaten lag in zweifacher Hinsicht ein Off-Label-Use vor, da dasselbe Medikament gleichzeitig wegen Alter und Indikation nicht zugelassen war.)

Endauswertung Substanzklasse

Substanzklasse	Anzahl Me- dikamente	Anzahl versch. Wirkstoffe	Altersbe- schränkung ja	Altersbe- schränkung nein
Antibiot./Antiinfekt./Virusstatika	48	19	28	20
Analgetika	37	10	34	3
Antacida	5	2	4	1
Antiallergika/Antihistaminika	3	3	3	
Antidiabetika	2	1		2
Antidota	2	2	2	
Antiemetika	8	2	8	
Antihämorrhagika	1	1		1
Antihypotonika	7	4	4	3
Antimykotika	9	5	5	4
Antiphlogistika (NSAR)	2	2	1	1
Antitussiva	9	7	4	5
Bronchospasmolytikum	11	6	6	5
Corticoide	7	4		7
Dermatika	5	5	1	4
Diagnostika	1	1		1
Diuretika	8	4	1	7
Durchblutungsfördernde Mittel	2	1	1	1
Elektrolyte	1	1		1
Enzym antineoplastisch	1	1		1
Enzyminhibitor / Antikoagulanz	1	1		1
Fettlösungen	1	1	1	
Fibrinolytika	1	1	1	
Gichtmittel	4	1	2	2
Herpesmittel	2	2	2	
Hypnotika	2	2	1	1
Immunglobuline	2	1		2
Immunmodulatoren	2	2	1	1
Immunsuppressiva	1	1	1	
Kardiaka	1	1		1
Laxantia	9	5	5	4
Magen-Darmmittel	17	11	13	4
Mund-und Rachentherapeutika	2	2	2	
Muskelrelaxantien	1	1	1	
Narkosemittel	10	5	5	5
Ophtalmika	8	6	4	4
Osmotherapeutika	1	1		1
Osteoporosemittel	1	1	1	
Psychopharmaka	8	6	6	2
Rhinologika/Sympathikomimetika	2	1	2	
Schilddrüsen therapeutika	1	1		1
Sera	6	5	5	1
Spasmolytika	5	1	4	1
Venentherapeutika	1	1		1
Vitamine	2	2		2
Wundbehandlungsmittel/Antiseptika	3	3		3
Zytostatika	22	18	8	14
Summe:	285	164	162	123

Eine Off-Label-Problematik lag teilweise mehrfach bei jedem Kind vor; bei jedem Patienten lag mindestens eine Off-Label-Anwendung vor; somit in 100% der Fälle.

Im Durchschnitt hätten bei jedem Patienten 23 Anträge gestellt werden müssen, bei einer durchschnittlichen Medikamentenverordnung von 47 pro Kind. Der individuelle prozentuale Off-Label-Anteil lag somit bei 49% pro Patient (**Tabelle IV – patientenbezogen – Gründe für Off-Label-Use**).

Von den insgesamt bei allen 11 Patienten eingesetzten 519 Medikamenten wäre es bei 97 Präparaten (19% der Medikamente) eindeutig notwendig gewesen, einen Antrag auf individuellen Heilversuch zu stellen, da die verordneten Medikamente bei dem jeweiligen Kind entweder für das Alter oder die Indikation oder aus anderen Gründen, wie zum Beispiel aufgrund der Applikationsform oder der Komorbidität beziehungsweise der Grunderkrankung, nicht zugelassen waren.

Davon bestand bei 40 Medikamenten (8%) aufgrund unklarer oder fehlender Informationen von Seiten des Herstellers eine Unsicherheit, ob sich das Präparat im Off-Label-Use befand; dies wurde dann als „unklar“ definiert. Zum Beispiel wenn keine Lebensalterangaben bei Dosierung von „Kindern“ genannt wurden oder bei Diskrepanzen in den Angaben zwischen *RL* und *FS* (Beispiel: bei MTX fanden sich Dosisangaben in der *FS* für Kinder; in der *RL* wurden jedoch alle Kinder unter Anwendungsbeschränkung genannt). Teilweise fanden sich in der *RL* Dosisangaben für Kinder, jedoch nicht in der *FS*. Darüber hinaus konnten manche Präparate durch unklare Darstellung in den Patientenkurven nicht exakt zugeordnet werden, wenn nicht klar ersichtlich war, ob der Wirkstoff oder der Handelsname gemeint ist, zum Beispiel „Vincristin“ (sowohl als Wirkstoff wie auch als Handelsname gelistet) versus „Cellcristin[®]“ (Wirkstoff Vincristin). Daraus ergibt sich, dass im Durchschnitt 8,8 (gerundet 9) Mal pro Patient ein Antrag hätte gestellt werden müssen. Werden die Fälle, in denen keine Dosisangaben für Kinder in den *Fachinformationen* vorlagen, zusätzlich als antragspflichtig gewertet, so hätten also pro Kind 23 Anträge gestellt werden müssen (vgl. **Tabelle VII/ Patientenauswertung**).

Unter diesen 519 verordneten Medikamenten (mit 285 verschiedenen Medikamenten) fanden sich insgesamt 164 verschiedene Wirkstoffe aus 47 verschiedenen Substanzklassen (**Tabelle VIII/ Wirkstoffauswertung – patientenbezogen – und Label-Auswertung; im Anhang**).

Die 11 Kinder erhielten 70 Zytostatika. Dabei wurden 18 verschiedene Wirkstoffe dokumentiert. Hierbei lagen nur in 50% der Fälle (9 Wirkstoffe) Dosisangaben für Kinder in den *FS* vor. Bei den 70 applizierten Zytostatika wären 14 (20%) aufgrund der Indikation antragspflichtig gewesen und gleichzeitig 2 (3%) aufgrund des Alters. Dies entspricht in Relation zu den Wirkstoffen einem Off-Label-Anteil von 78%.

Der größte Teil der patientenbezogenen Off-Label-Präparate stammte aus der Substanzgruppe der Zytostatika, mit Abstand gefolgt von Analgetika und Antibiotika.

Wegen des Alters nicht zugelassen waren vor allem Analgetika und wiederholt ein eingesetztes Rheologikum (*Normabrain®/Piracetam* i.v.).

Unklare FS im Hinblick auf eine Indikation zur Antragsstellung fanden sich in der Mehrzahl bei den Magen-Darm-Mitteln, gefolgt von Analgetika, Antibiotika, Antimykotika und Zytostatika.

Tabelle VI/ Patientenbezogene Auswertung der Substanzklassen bezüglich Off-Label-Use

Substanzklasse	wegen Alter	wegen Indikation/Grunderkrankung/ Applikationsart/Dosis	unklar*
Analgetika	2	11	6
Antibiose	2	6	4
Antimykotika	1		4
Antacida			
Corticoide		2	1
durchblutungsf.Mittel	3		
Fibrinolytika			1
Virustaticum	3	1	
Magen-Darm-Mittel	3		13
Ophtalmika	3		1
Psychopharmaka			2
Sera		4	
Uroprotektor			2
Zytostatika	2	14	3
Urikostatika			
Antihypotonika			2
Osteoporosemittel	1		
Antacida	1		
Immunmodulator			1
Immunsuppressiva		1	

* = Definition von „unklar“ im Auswertungskontext : unter 3.2 (Datenzusammenführung)

Aus dem bisher Dargestellten ergeben sich folgende Daten:

Bei den 11 Patienten wurden insgesamt 519 Medikamente mit 472 Wirkstoffen erfasst. Da bei mehreren Kindern die gleichen Medikamente angewandt wurden, ergaben sich 285 verschiedene Medikamente aus 47 Substanzklassen mit 164 verschiedenen Wirkstoffen.

Von diesen Medikamenten fehlte die Zulassung für diese Kinder bei 61% der Präparate.

Es fehlten bei 158 von den 519 Präparaten Dosisangaben für Kinder in den FS.

Im Schnitt erhielt jedes Kind 47 verschiedene Medikamente. Ein Off-Label-Use lag bei der Hälfte dieser 47 Medikamente vor. Insgesamt hätten somit für jedes Kind im Durchschnitt 23 Anträge auf individuelle Heilversuche gestellt werden müssen.

Eine Indikation zum Stellen eines Antrages auf individuellen Heilversuch fand sich 255mal bei den 519 Verordnungen (49,2%). Hierbei lag eine Nichtzulassung vor wegen

- des Alters bei 20 Medikamenten (4%)
- der Indikation bei 13 Medikamenten (3%)
- sonstiger Gründe (zum Beispiel Ausschluss/Kontraindikation wegen Grunderkrankung, Applikationsform) bei 26 Medikamenten (5%)
- Es ergaben sich somit zunächst 11,5% eindeutig nicht zugelassener Medikamente.
- Zusätzlich fanden sich Unklarheiten oder relevante Einschränkungen in der RL und FS bei 40 Medikamenten (8%).
- Keine explizite Dosisangabe für Kinder in den FS fand sich bei 158 Medikamenten (30%).

Als Gesamtsumme ergibt sich somit der patientenbezogene Off-Label-Anteil von 49,2%.

Der größte Teil der off-label eingesetzten Präparate stammte aus der Substanzgruppe der Zytostatika, gefolgt von Analgetika und Antibiotika.

Wegen des Alters nicht zugelassen waren vor allem Magen-Darm-Mittel, Analgetika und Virostatika und Ophthalmika.

Nicht eindeutige Angaben in den FS im Hinblick auf die Indikation fanden sich vor allem bei den Magen-Darm-Mitteln, gefolgt von Analgetika und dann mit gleicher Häufigkeit Antibiotika, Antimykotika und Zytostatika.

Zytostatika wurden gesondert dokumentiert und waren 70 Mal vertreten, mit 18 verschiedenen Wirkstoffen. Dabei fanden sich in nur 50% eindeutige Dosisangaben für Kinder in den FS. Von den 18 verschiedenen Zytostatika-Wirkstoffen wurden 14 außerhalb der zugelassenen Indikation eingesetzt. Bei 3% lag gleichzeitig ein Off-Label-Use aufgrund des Alters vor. Dies entspricht einem Off-Label-Use von Zytostatika – patientenbezogen – von 78%.

Patientenunabhängig fand sich bei den 285 verschiedenen Medikamenten aus 47 Substanzklassen mit 164 verschiedenen Wirkstoffen:

- Bei 184 Medikamenten (65%) eine Dosisangabe für Kinder in den *FS* (jedoch keine generelle Zulassung für Kinder ab dem Neugeborenenalter, sondern zum Beispiel ab dem zwölften Lebensjahr)
- Bei 162 Medikamenten (57%) eine Dosisangabe für Kinder in der *RL*.

Von den 285 verschiedenen Medikamenten

- lag bei 173 (61%) eine Altersbeschränkung,
- bei 112 (39%) entsprechend keine Altersbeschränkung vor.

Somit fehlte (patientenunabhängig) eine generelle Zulassung für Kinder bei 61% der Medikamente (***Tabelle VII / Medikamente allgemein; im Anhang***)

Neben den dargestellten Ergebnissen des Auswertungsprozesses wurden festgestellt:

- relevante Diskrepanzen zwischen den Angaben der *RL* und denen der *FS*,
- hoher Zeitaufwand für eine genaue individuell patientenbezogene Klärung des Off-Label-Use bei jedem einzelnen Medikament,
- der Bedarf für eine einheitliche Strukturierung in den *FS* und der *RL*
- sowie signifikante Preisunterschiede zwischen den Generika.

Dies wird beispielhaft im Diskussionsteil dargestellt.

4.3 Software (Name: *OLAS*[®] für Off-Label-Administration-System[®]) zur Erstellung und Archivierung von Anträgen auf individuellen Heilversuch bei Off-Label-Use-Anwendungen:

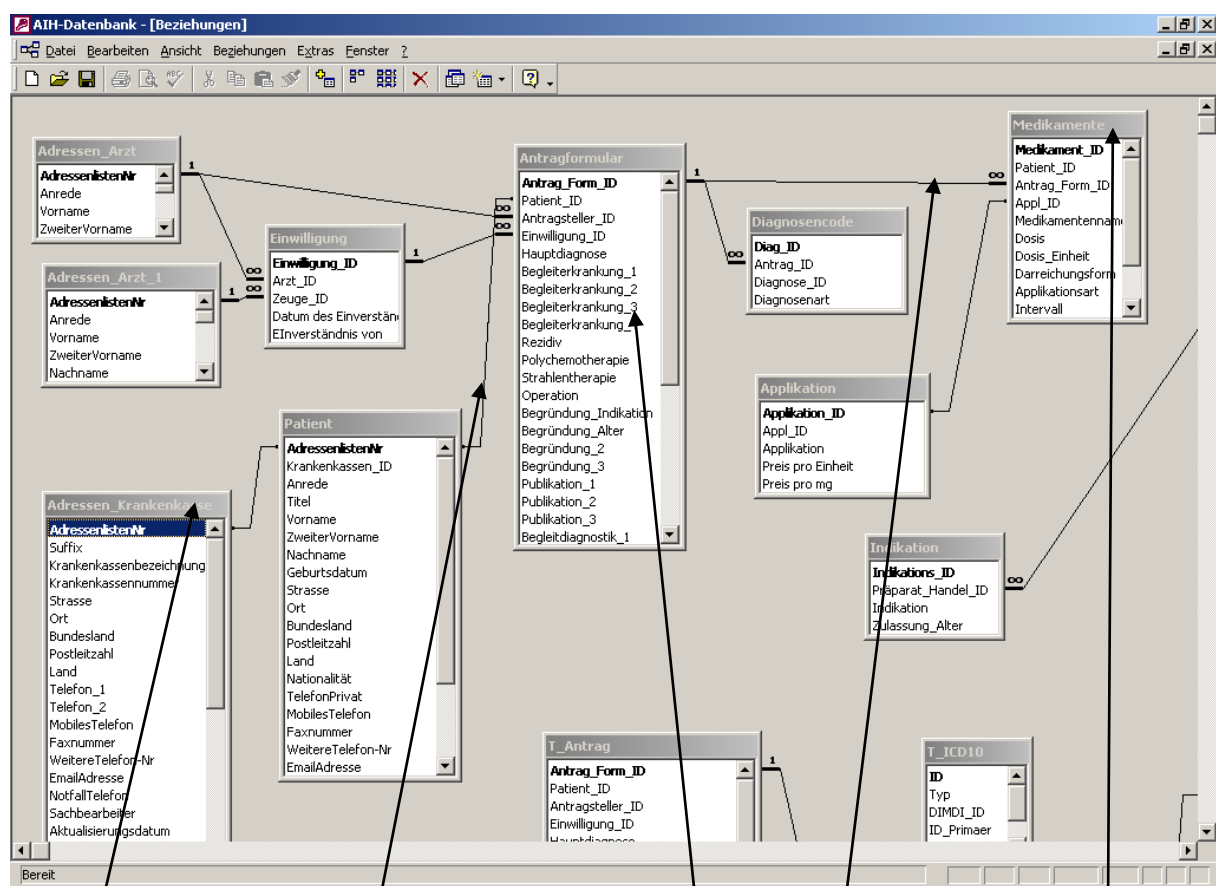
Zur Arbeitserleichterung und Qualitätssicherung für Ärzte wurde die Software „Off-Label-Administration System (*OLAS*)[®]“ entwickelt. Diese gewährleistet einen übersichtlichen Zugriff auf alle relevanten Daten (incl. Publikationen) im Zusammenhang mit Off-Label-Anwendungen. Mit Hilfe dieser Software können Anträge für einen individuellen Heilversuch vereinfacht gestellt werden. Es handelt sich hierbei um eine eigenständige Open-

Source-Entwicklung. Die Software liegt auf einer CD dieser Dissertation bei und unterliegt den Richtlinien für Open-Source (*opensource2013*).

Das *Off-Label-Administration-System (OLAS)* in Form einer entsprechenden Access-Datenbank ermöglicht die Archivierung von Anträgen auf individuellen Heilversuch bei Off-Label Präparaten.

4.3.1 Beziehungsmodell der relationalen Datenverknüpfung (Ausschnitt):

Der eigentliche Background sind einzelne Tabellen, welche verschiedene Werte speichern, die dann wiederum in genau bestimmte Relation gesetzt und miteinander verknüpft werden. Hierdurch entsteht ein in Beziehung gesetztes relationales Datennetz.



Patientenliste

Beziehung: Antrag-Patient

Antragsliste

Beziehung: Antrag-Medikament Medikamente

Beziehungsmodell der relationalen Datenverknüpfung(Ausschnitt)

Das oben dargestellte Beziehungsmodell stellt die Grundentwicklungsphase des Datenverwaltungssystems dar.

4.3.2 Benutzeranwendung

Wird die Hauptmaske der Datenbank geöffnet, so finden sich

- im linken Bereich die Antragserfassungen,
- im Mittelteil die Erfassung aller Stammdaten
- und im rechten Teil die Suchlisten, aus welchen sich letztlich die wesentliche Funktionalität des Systems ableitet.

Hierdurch wird übersichtlich die Möglichkeit bereitgestellt, eine unmittelbare Verknüpfung zwischen gewünschtem Suchbegriff (im Klinikalltag meist ein bestimmtes Medikament oder ein Wirkstoff; bei Bedarf in Kombination mit einer Erkrankung und/oder dem Alter des Patienten und /oder der Applikationsform) und bisher gestellten Anträgen herzustellen.

Diese Kernfunktion (unter Zuhilfenahme eines auswahlbasierten Filters) ermöglicht eine eindeutige Recherche und ist Teil eines Dokumentationssystems, welches aufgrund der Off-Label-Problematik einen wesentlichen Beitrag zur Transparenz und Qualitätssicherung leisten kann.

Anwenderoptionen:

Für den Anwender ergeben sich somit folgende Optionen:

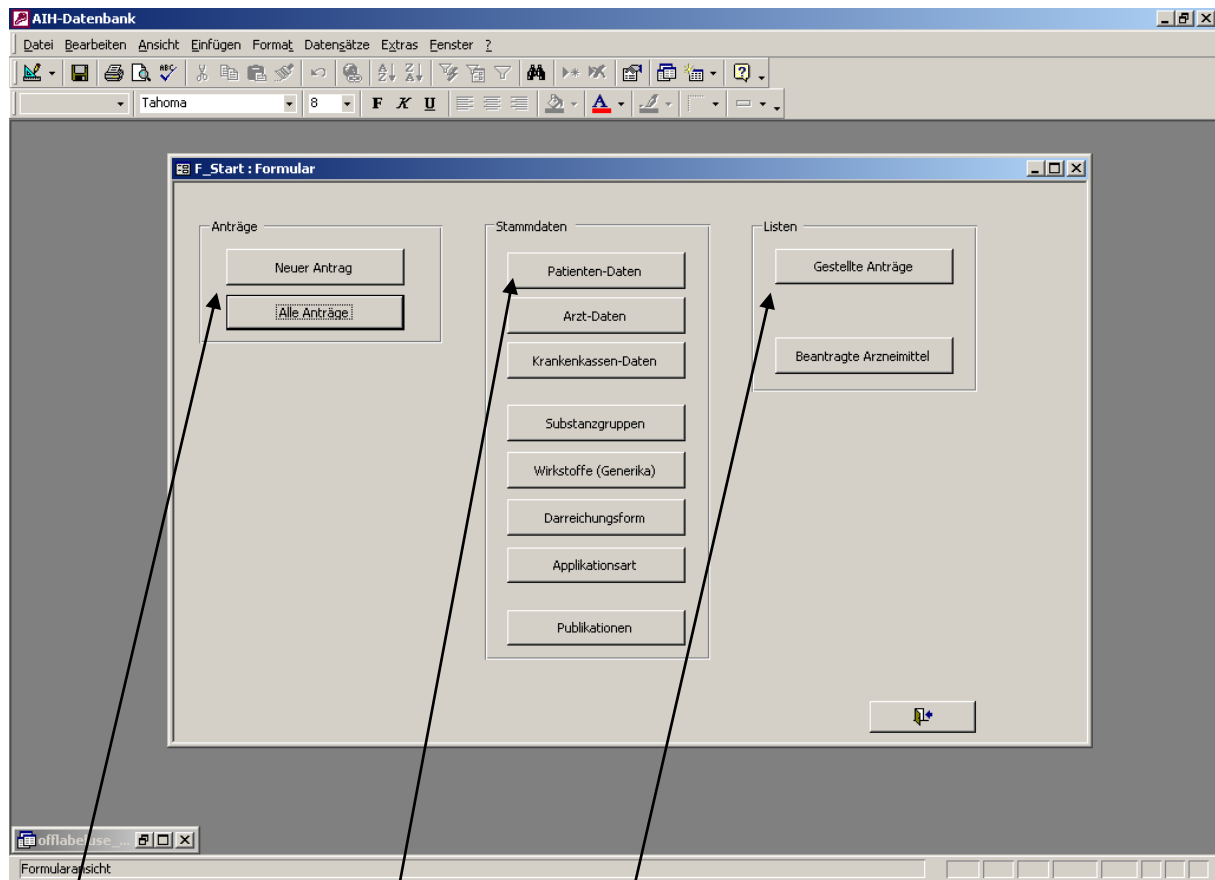
Als **Startformular** werden im linken Maskenfeld die Zugriffsmöglichkeit auf **Anträge** (Erfassung von **Neuen Anträgen** und Erfassung **aller** bisher erstellten **Anträge**) vorgegeben.

Im mittleren Teil sind alle **Stammdaten**, auf welche dann später bei der Antragstellung zugegriffen werden kann, erfasst.

Hierzu gehören **Patientendaten, Arztdaten, Krankenkassendaten, Substanzgruppen, Wirkstoffe, Darreichungsformen, Applikationsarten** und **Publikationen**.

Im rechten Teil der Startmaske sind **Listen** der **gestellten Anträge** und der bisher **beantragten Arzneimittel** hinterlegt.

Startformular



Antragsformular

Stammdaten

Suchliste (Stammdaten)

Die Erfassung von Stammdaten erfolgt in Excel-Tabellen. Jedes einzelne Datenfeld/jeder einzelne Wert ist also mit verschiedenen Listen verknüpft, aus welchen der geforderte Wert ausgewählt und somit in Relation gesetzt wird.

Durch die Archivierung von gestellten Anträgen auf individuellen Heilversuch/auf Off-Label-Use ist damit auch eine unmittelbare Zugriffsmöglichkeit auf die entsprechenden Patientendaten, die beantragten Präparate (unterteilt nach Wirkstoff, Substanzklasse und Handelsname), die Diagnosen und auf die Begründungen zum Off-Label-Use, in Form von hinterlegten Internet-Adressen oder Literaturangaben, wo zum Beispiel Referenzstudien über bisherige sinnvolle Off-Label-Anwendung des gesuchten Präparates zu finden sind, gewährleistet.

Ein Antrag ist hierbei aus mehreren Antragsdaten zusammengestellt, welche aus entsprechenden Listen mit Stammdaten (für ICD-10-Diagnosen, Wirkstoffe, Applikationsform, Krankenkassen-, Patienten- und Arzt Daten) ausgewählt wurden. Somit entspricht ein Antrag einer Kombination von gebündelten *Stammdaten* und *Eigendaten* (zum Beispiel Antragsdatum).

Zur weiteren Übersichtlichkeit sollte bereits **beim Startformular** der **Vollbildmodus** gewählt werden.

Stammdatenerfassung

The screenshot shows a software window titled "AIH-Datenbank - [F. Patienten-Daten : Formular]". The window contains a form for entering patient data. The form is organized into several sections:

- Patienten-Daten:** This section contains fields for personal information:
 - Anrede: Herr (dropdown)
 - Vorname 1: Michael
 - Vorname 2: Otto
 - Nachname: Weber
 - Strasse: Rheinstr... 21
 - PLZ: 66113
 - Ort: Saarbrücken
 - Bundesland: Saarland
 - Land: Deutschland
 - Nationalität: deutsch
 - Telefon Privat: (0681)123456
 - weitere TelefonNr: (02342)34234
 - Mobiletelefon: (0172)1234567
 - Faxnummer: (0681)123457
 - E-Mail-Adresse: (empty)
 - Kontaktperson: (empty)
 - Aktualisiert am: (empty)
- Geburtsdatum:** 12.01.1995
- Krankenkasse:** Allgemeine Orts- (dropdown)
- Mitgliedsnummer:** 8765544
- Mitgliedsstatus:** 9 - Mitversicherer (dropdown)
- Eintrittsdatum:** 01.10.2000
- Anmerkungen zum Patienten:** keine besonderen Anmerkungen
- Adressen_Krankenkasse:** This section contains fields for health insurance details:
 - Krankenkassenbezeichnung: Allgemeine Ortskrankenkasse
 - Krankenkassennummer: 48103
 - Logo: (empty)
 - Strasse: Hintere Bleiche 59
 - Postleitzahl: 55001
 - Ort: Mainz
 - Bundesland: (empty)
 - Land: DE
 - Telefon_1: (empty)
 - Telefon_2: (empty)
 - Mobiles Telefon: (empty)
 - Faxnummer: (empty)
 - Weitere Telefon-Nr: (empty)
 - Email-Adresse: (empty)
 - Telefon-Nr im Notfall: (empty)
 - Sachbearbeiter: (empty)
 - Aktualisierungsdatum: 17.02.2004
 - Anmerkungen zur Krankenkasse: (empty)
 - Adressenlisten-Nr: 248
 - Suffix: (empty)

A black arrow points from the "Stammdaten" section to the "Patientendaten" section. The status bar at the bottom shows "Datensatz: 1 von 20" and "Formularansicht".

Erfassung von Stammdaten, in diesem Beispiel Patientendaten

Antragserfassung

Eigendaten

Stammdaten (Patienten, Diagnosen,...)

AIH-Datenbank - [F. Antrag : Formular]

Menü: Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datengänge Extras Fenster ?

Werkzeuge: [Icons]

Formular: [Icons]

Tab: Tahoma 8

Antrag

Antragsnummer: 1

Patient: Weber

Antragstellerer Arzt: Kleber

Antragsdatum: 01.01.2001

☐ In Bearbeitung ☒ Genehmigung

Antwortdatum: 11.02.2001

Begründung: [Textfeld]

Formfehler: [Textfeld]

Einwilligung

Datum: 31.12.2000

Arzt: Kleber

Zeuge: Dahl

Einverständnis von: beide Eltern

Sonstige Angaben zum Antrag

Klinische Studie: ☒ test

Einverständniserklärung vorhanden: ☒

Aufklärung: ☒

Heilversuch: ☒

kann die Genehmigung zum individuellen Heil: [Textfeld]

Vorliegende Erkrankungen

Hauptdiagnose: Störung des Sozialverhaltens im Kindesalter

Begleiterkrankung(en): Aitken-Fraktur - kodierte kindliche Epiphysenfraktur

Störung der inneren Pankreassekretion

11-Hydroxylase-Mangel

Art: ein Rezidiv

Begründung des Therapiekonzeptes

Nichtzulassung wegen Indikation: ☐

Nichtzulassung wegen Alter des Kindes: ☒

Durchgeführte Standardbehandlung ohne Erfolg: ☒

Weitere Standardbehandlungen unbekannt: ☐

Publikationen: diverse Artikel im Internet

Neue Publikation: [Textfeld]

Bisher durchgeführte Behandlungen

Standardtherapie: ☐

Strahlentherapie: ☐

Operation: ☒

Ultraschall: ☒

Sonstige: test

Zugehörige Begleitdiagnostik- und therapie

Messung des Ansprechens/Wirkung des Medikam.: ☒

Dokumentation der Nebenwirkungen: ☒

Begleitdiagnostik_sonst: test

Arzneimittel

Handelsname	Wirkstoff	Substanzgruppe	Dosis	Darreichungsfo	Applikationsart	Intervall	Dauer	Kosten
Aspirin	Acetylsalicylsäure	Analgetika	3	Spray	rectal			6,00 €
	4-Hydroxybuttersäure	Rhinologika		Suppositori	nasal			0,00 €
Adriblastin	Cytarabin	Zytostatika		Suppositori	intraocular			0,00 €
aspirin +100	Acetylsalicylsäure	Rhinologika	5	Ampulle	nasal			0,00 €

Datensatz: 1 von 4

Formularansicht

Stammdaten (zum Beispiel Arzneimittel)

Um z. B. zu klären, ob für einen bestimmten Wirkstoff bereits ein Antrag existiert, wird das Feld „Wirkstoffe“ ausgewählt. Als weiterer Schritt schließt sich die Anwendung eines **auswahlbasierten Filters** auf dieses Feld an. Es erfolgt die Eingabe des Wirkstoffs, und durch Anwendung des Filters erhält der User die (gefilterte) Liste mit allen Anträgen, die diesen Wirkstoff beinhalten. Durch die Selektion der Anträge können Informationen über das Alter des Patienten bei dem damals gestellten Antrag sowie über die damalige Indikation und über Publikationen und Studien gewonnen werden (Zur Anzeige der Daten mussten Datenbankabfragen programmiert werden (SQL Anweisungen), damit aus den relational verknüpften Tabellen die entsprechenden Daten selektiert werden können).

Beispiel für Anwendung der Suchlisten (hier: *gestellte Anträge*)

Auswahlbasierter Filter

Gestellte Anträge...

Antrag	Datum	In Bearbeitung	Genehmigt	Wirkstoff	Diagnose(n)	Patient
1	01.01.2001	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Acetylsalicylsäure Handelsname: Aspirin Applikationsart: rectal	Störung des Sozialverhaltens im Kindesalter Aitken-Fraktur - kodiere kindliche Epiphysefraktur nach Lokalisation: Störung der inneren Pankreassekretion 11-Hydroxylase-Mangel	Weber, Michael Geburtsdatum: 12.01.1995 Alter (zur Antragszeit): 6
1	01.01.2001	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4-Hydroxybuttersäure Handelsname: Applikationsart: nasal	Störung des Sozialverhaltens im Kindesalter Aitken-Fraktur - kodiere kindliche Epiphysefraktur nach Lokalisation: Störung der inneren Pankreassekretion 11-Hydroxylase-Mangel	Weber, Michael Geburtsdatum: 12.01.1995 Alter (zur Antragszeit): 6
1	01.01.2001	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin Handelsname: Adriblastin Applikationsart: intraokular	Störung des Sozialverhaltens im Kindesalter Aitken-Fraktur - kodiere kindliche Epiphysefraktur nach Lokalisation: Störung der inneren Pankreassekretion 11-Hydroxylase-Mangel	Weber, Michael Geburtsdatum: 12.01.1995 Alter (zur Antragszeit): 6
1	01.01.2001	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Acetylsalicylsäure Handelsname: aspirin - 100 Applikationsart: nasal	Störung des Sozialverhaltens im Kindesalter Aitken-Fraktur - kodiere kindliche Epiphysefraktur nach Lokalisation: Störung der inneren Pankreassekretion 11-Hydroxylase-Mangel	Weber, Michael Geburtsdatum: 12.01.1995 Alter (zur Antragszeit): 6
17	01.04.2006	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Prednisolon Handelsname: Urbason Applikationsart:	Morbus Werlhof Cephalgia - s. Cephalgie oder s. Zephalgie Störung des Sozialverhaltens bei fehlender sozialer Bindung	Eisenhauer, Robin Geburtsdatum: 25.06.1998 Alter (zur Antragszeit): 8

Datensatz: 1 von 5
Formularansicht

Mögliche Suche nach Feldinhalten (auch mehrere möglich)

Anschließend **Anwendung des Auswahlbasierten Filters** :

Filter anwenden

Gestellte Anträge...

Antrag	Datum	In Bearbeitung	Genehmigt	Wirkstoff	Diagnose(n)	Patient
<input type="text" value="Acetylsalicylsäure"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text" value="Acetylsalicylsäure"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Handelsname:				<input type="text"/>		Geburtsdatum: <input type="text"/>
Applikationsart:				<input type="text"/>		Alter (zur Antragszeit): <input type="text"/>
<input type="text"/>				<input type="text"/>		

Suchen nach Oder

Formularansicht

(mehrere) Suchbegriffe (möglich)

5. Diskussion

Der Off-Label-Use von Medikamenten zeigte sich in den vergangenen Jahren als immer noch unzureichend gelöstes Problem, welches trotz aller Interessen und Bemühungen der beteiligten Gruppen primär weiterhin zu Lasten der Gesundheit der Patienten geht. Des Weiteren wird hierdurch die ohnehin durch zunehmende bürokratisch-administrative und juristische Auflagen erschwerte Arbeit des behandelnden Arztes im praktischen Alltag weiter behindert. In der Pädiatrie wird dies besonders deutlich.

Es wurde daher die Entwicklung diesbezüglich aufgezeigt. Es erfolgte beispielhaft eine Auswertung anhand ausgewählter Klientel einer hämato-onkologischen pädiatrischen Station. Zusätzlich wird mit der Entwicklung einer Open-Source-Datenbank dem behandelnden Arzt eine Möglichkeit gegeben, den Einsatz von Medikamenten außerhalb ihrer bisherigen Zulassung, juristisch und wirtschaftlich abgesichert, vereinfacht im medizinisch vertretbaren Rahmen zum Patientenwohl bei Kostenträgern und Ethikkommissionen zu beantragen und dann vorzunehmen.

5.1. Beurteilung der Auswahlkriterien

Es konnten nur diejenigen Medikamente überprüft werden, die bei der ausgewählten Patientengruppe der hämato-onkologischen Abteilung Anwendung fanden. Will man entgegenhalten, dass diese Medikamentenauswahl nicht repräsentativ für die Off-Label-Use-Problematik in der gesamten Pädiatrie sei, so ist zu bemerken, dass auf Grund der langen Behandlungszeiträume und der sehr großen Anzahl der verschriebenen Medikamente für diese spezielle Patientengruppe häufig sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Allgemein-Pädiatrie verordnete Medikamente in die vorliegende Untersuchung mit eingeschlossen wurden. Dies ergibt sich aus den wechselhaften Krankheitsverläufen und Komorbiditäten der eingeschlossenen Patientenklientel. Auf detaillierte Vergleiche mit anderen Studien wird im Folgenden noch eingegangen.

Die Untersuchung hatte unter anderem zur Aufgabe, eine momentane Bestandsaufnahme vorzunehmen. Wegen der weiteren Fragestellungen der Arbeit und der detaillierten individuell-patientenbezogenen Auswertung wurde die Studienpopulation in der Quantität beschränkt.

5.2. **Rote Liste versus Fachinformation**

Nach den in dieser Arbeit erhobenen Ergebnissen stellte sich anfangs unter anderem die Frage, ob die teils voneinander divergenten Angaben der *RL* oder diejenigen in den *FS* zur Auswertung und Beurteilung herangezogen werden sollen. Dies wurde gelöst, indem alle potentiellen Anträge auf den Angaben der *FS* basieren: Fanden sich in den *FS* die Aussagen „keine Erfahrungen mit Kindern“, so wurden diese Fälle als antragspflichtig eingestuft; ebenso wenn sich keine Dosisangaben für Kinder in den *FS* fanden.

Zusätzlich wurden, im Vergleich zu anderen Studien, Diskrepanzen zwischen den Aussagen der *RL* und denen der *FS* dokumentiert und statistisch ausgewertet.

5.3. **Limitation der Ergebnisse**

Eine Longitudinalstudie hinsichtlich der sich im Laufe der Jahre verändernden Zulassungen jedes einzelnen ausgewerteten Medikaments und dessen individueller Off-Label-Anwendung sowie des exemplarischen Einpflegens jedes einzelnen ausgewerteten *Antrags auf individuellen Heilversuch*, der nach der Analyse theoretisch hätte zum Behandlungszeitpunkt gestellt werden müssen, würde den Umfang einer solchen Arbeit weit überschreiten und konnte in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung finden.

5.4. **Erschwernisse bei der Recherche**

Die vorliegende Arbeit hatte unter anderem zum Ziel, die Probleme und damit den Aufwand bei der Verordnung von Medikamenten an minderjährige Patienten für den behandelnden Arzt zu analysieren.

Neben den dargestellten Ergebnissen des Auswertungsprozesses wurde zusätzlich der hohe Zeitaufwand für eine Klärung des Off-Label-Use bei jedem einzelnen Medikament deutlich.

In dieser Arbeit mussten für die Überprüfung jedes einzelnen Medikaments auf Off-Label-Use eine Überprüfung der *FS* und *RL* erfolgen. Da viele Medikamente bei mehreren Patienten mit verschiedenen Ausgangswerten (Grunderkrankung, Komorbidität, Alter, Applikationsart) eingesetzt wurden, bedurfte es einer wiederholt detaillierten Recherche hinsichtlich Zulassung im Kontext mit diesen individuellen Patientenparametern. Die Problematik teils fehlender Dosisangaben, der Unklarheit in der Nomenklatur in der *RL*

und oder der *FS* der Hersteller und der teilweisen Widersprüchlichkeit zwischen beiden wird im Folgenden kurz dargestellt.

Relevante Diskrepanzen zwischen den Angaben der *RL* und denen der *FS*, beispielsweise:

- *Xylo Comod*[®]: Hier fand sich unter Gegenanzeige in der *RL*: „Kinder < 2 Jahre“; hingegen findet sich in der Gegenanzeige in der *FS*: „Kinder < 6 Jahre“.
- Der Wirkstoff Cisplatin von verschiedenen Herstellern hatte bei den Generika deutlich unterschiedliche Anwendungsgebiete; so ist z. B. Cisplatinlösung von *Ribose pharm*[®] und *Cisplatin MC*[®] nicht bei der Indikation Osteosarkom zugelassen, während es bei anderen Herstellern für diese Indikation zugelassen ist und entsprechend erwähnt wird.

Unklare Herstellerangaben erschwerten sowohl bei der vorliegenden Arbeit als auch im klinischen Alltag eine ökonomische Recherche. Im Hinblick auf den Vergleich zwischen *RL* und juristisch bindender *FS*, wobei jedoch die *RL* im klinischen Alltag meist zum ersten Überblick herangezogen wird, zeigten sich exemplarisch folgende Unklarheiten:

- Bei *Dolantin*[®] in der *RL* ist die Anwendung bei Kindern sowohl bei „Gegenanzeige“ als auch bei „Anwendungsbeschränkung“ nicht erwähnt. Somit erscheint die Anwendung in diesem Fall als für Kinder geeignet, wohingegen in der *FS* bei „Gegenanzeige“, die dann wiederum in „darf nicht“ und „sollte nicht“ unterteilt wird, Kinder hier unter dem Stichwort „sollte nicht“ erwähnt sind.
- *Ciprobay*[®] ist einerseits absolut kontraindiziert für Kinder und Jugendliche, da es diese bei „Gegenanzeigen“ aufführt. Andererseits findet sich bei *Ciprobay*[®] eine erlaubte Anwendung für Kinder und Jugendliche im Alter von 5-17 Jahren, wenn eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei cystischer Fibrose vorliegt. Dies würde dann einer relativen Kontraindikation beziehungsweise einer Anwendungsbeschränkung und nicht einer allgemeinen Gegenanzeige entsprechen.
- *Neurocil*[®] ist laut Gegenanzeige nicht für Kinder und Jugendliche < 16 Jahre zugelassen. In der *RL* findet sich jedoch eine Dosierung für diese Altersgruppe.
- Bei *MTX* findet sich in der *RL* die Indikation ALL; bei Gegenanzeige jedoch Erkrankungen des blutbildenden Systems.

Dosierungsempfehlungen bei *Theophyllin retard* von *Ratiopharm*[®] oder die Dosierungsangaben bei *Antra*[®] verdeutlichen als weitere Beispiele in den oben genannten Ausgaben der *RL* und *FS* die teilweise ungenügende Überschaubarkeit der Herstellerangaben.

Diese Erfahrungen lassen die Schlussfolgerung zu, dass der recherchierende Arzt sich direkt an den *FS* statt an der *RL* orientieren sollte, da diese tendenziell einheitlicher aufgebaut und juristisch bindend sind. Verbesserungsbedarf, wie im Folgenden dargestellt, besteht jedoch auch hier.

Der sehr große zeitliche Aufwand ergab sich auch aus der uneinheitlichen Regelung darüber, wo in der *RL* bzw. in der *FS* überhaupt Altersangaben zu finden sind: So zeigt sich bei *Fentanyl* von *Braun*[®], dass sich hier eine Altersangabe, beziehungsweise auch gegebenenfalls damit verbunden eine Einschränkung der Anwendung, nicht in der Gegenanzeige findet, sondern unter *Warnhinweise*; dies bedeutet im klinischen Alltag für den Arzt einen zusätzlichen Aufwand, da er bei jedem einzelnen Präparat die gesamte *RL* und die gesamte *FS* des jeweiligen Präparates komplett analysieren muss - neben den oben dargestellten Recherchen bezüglich Generika und eventuell neuesten klinischen Studien.

Ebenfalls für den klinischen Alltag relevant im Hinblick auf die Ökonomisierung des ärztlichen Handelns ist die teilweise sehr hohe Preisdiskrepanz, beispielsweise bei *Fentanyl* von *Curamed*[®], wo sich die Kosten für 5 Ampullen mit je 2 ml (entspricht 0,1 mg Fentanyl) auf 8,87 Euro beliefen; bei *Fentanyl* von der Firma *Delta Select*[®] kostet die gleiche Menge in gleicher Dosierung 14,23 Euro, was Mehrkosten von ca. 60% entspricht.

Insgesamt finden sich Preisunterschiede bis zu 100% und mehr, was dann im Hinblick auf eingeschränkte beziehungsweise erweiterte Zulassungsverfahren in der Praxis sehr relevant ist. So kosten *Cefuroxim* von *Sandoz*[®] (750 mg) 14,84 Euro, *Cefuroxim* von *Saar*[®] (750 mg) 6,67 Euro.

Die Ergebnisse erlauben den Schluss, dass im ärztlichen Alltag eine detaillierte zeitsparende Recherche bezüglich Off-Label-Use bei einem Großteil der für Minderjährige verordneten Medikamente allein hinsichtlich des Zeitaufwandes kaum zu realisieren ist.

Folglich bleibt aktuell die Frage offen, ob es aufgrund teils fehlender Dosisangaben, beschriebener Unklarheiten, mangelnder Übersichtlichkeit und Widersprüchlichkeit in der *RL* und/oder *FS* einem Arzt im Klinikalltag möglich ist, bei jedem einzelnen verordneten Medikament juristisch einwandfrei einen Off-Label-Use zu ermöglichen.

5.5 Berücksichtigung von Entwicklungsprozessen

Betrachtet man abschließend retrospektiv exemplarisch einzelne Medikamente dahingehend, ob sich hier eine Entwicklung hinsichtlich besserer Transparenz bezüglich Off-Label-Anwendung zeigt, so sind exemplarisch sowohl positive wie auch weiter beste-

hende negative Beschreibungen festzustellen. Entgegen der damaligen Darstellungen in der *RL* und der *FS* finden sich heute beispielsweise bei *MTX* 25 mg Injektionslösung von *Ratiopharm*® einheitliche Angaben bezüglich des Zulassungsalters und in *RL* sowie *FS* Kontraindikationen Kinder < 3 Jahre (*Fachinfo* 2014).

Andererseits ist bei *Fentanyl* 0,1 mg Injektionslösung der Firma *Braun*® weiter kritisch zu bewerten, dass unter *Dosisangabe*, was somit als bestehende Zulassung zu werten ist, Angaben zu Kindern vom 2. bis 12. Lebensjahr zu finden sind, jedoch unter *Warnhinweise* Bemerkungen zu Entzugssyndromen nach Anwendung bei Neugeborenen beschrieben werden. Dies bedeutet, dass für den anwendenden Arzt nach den Angaben der *FS* weiter Unklarheit besteht, ob eine Zulassung erst ab dem 2. Lebensjahr oder bereits bei Neugeborenen vorliegt. In der *RL* finden sich zu diesem Präparat gar keine Altersangaben mehr, sondern nur noch der Hinweis auf Angaben in der *FS* (*online.rote-liste* 2014).

Bei *Neurocil* von *Destin*® (25 mg/ 100 mg/ Tropfen/ Ampullen) findet sich mittlerweile entgegen früheren Angaben eine eindeutige Kontraindikation in der Altersgruppe < 16 Jahre unter *Art der Anwendung*, was unterstützt wird durch den dortigen Vermerk in *Gegenanzeige* unter Berufung auf mangelnde Studienlage in dieser Altersgruppe (*Fachinfo* 2014). Da in der *RL* 2014, Onlineausgabe, Angaben zu *Neurocil* noch nicht verfügbar waren, wurde zum Vergleich mit oben genannten Angaben die *RL* 2013, 53. Ausgabe verwendet. Auch hier fanden sich konforme Angaben bezüglich der Dosierung ab dem 16. Lebensjahr.

Der weiter bestehende Bedarf bezüglich einheitlicher und übersichtlicher Darstellung in *RL* und *FS* (*Packungsbeilage/ Beipackzettel* eingeschlossen) aller im Handel befindlichen Medikamente, insbesondere hinsichtlich Zulassung für Kinder, lässt sich auch exemplarisch mit den aktualisierten Angaben zu *Theophyllin retard* von *Ratiopharm*® verdeutlichen: In der *RL* wird eine Anwendung ab dem 1. Lebensjahr beschrieben (*online.rote-liste* 2014). In der *FS* hingegen werden explizit Angaben zur Eliminationsrate bereits bei einer Anwendung ab dem 6. Lebensmonat gemacht. Eindeutige Dosierungsangaben werden jedoch erst ab dem 1. Lebensjahr mit der Bemerkung gemacht, es stünden „für diese Patientengruppen geeignetere Präparate“ zur Verfügung (*Fachinfo.de* 2014).

5.6 Weiter bestehende Bedarfe

Die weiter bestehende Aktualität und die nicht ausreichend gelöste Problematik sowie die teilweise wirtschaftliche Instrumentalisierung zeigt sich am aktuellen Beispiel der Medikamente *Avastin*[®] (Wirkstoff *Bevacizumab*) der Pharmafirma *Roche* und *Lucentis*[®] (Wirkstoff *Ranibizumab*) des Herstellers *Novartis*. Beide Wirkstoffe werden zur Behandlung der *altersbedingten feuchten Makuladegeneration* eingesetzt, wobei jedoch nur *Lucentis*[®] über eine entsprechende Indikation verfügt. *Avastin*[®] ist deutlich billiger und wird seit 2005 off-label eingesetzt. Es wurde bei diesem Off-Label-Use das Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) und das Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Hiernach sei es „ethisch gerechtfertigt und wirtschaftlich gut begründet“, *Avastin* *Lucentis* vorzuziehen (*Deutsches Ärzteblatt* 2013). Diese Argumentation stehe jedoch im Widerspruch zu Sinn und Zweck des Off-Label-Use und verkenne den Umfang des Wirtschaftlichkeitsgebots.

Bezogen auf das unter 1.2. dargestellte „Nikolausurteil“ des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 sind bei einer weit vorangeschrittenen unmittelbar lebensbedrohlichen Erkrankung und beim Fehlen anderweitiger Behandlungsmöglichkeiten die Behandlungskosten für eine nicht zugelassene Behandlungsmethode vom Kostenträger zu erstatten, sofern es ernst zu nehmende Anhalte dafür gibt, dass ein deutlicher Nutzen des Off-Label- Präparates zu erwarten ist.

Avastatin[®], als bislang zugelassenes Krebsmedikament, zeigt sich nach Studienlage bei der Therapie der altersbedingten feuchten Makuladegeneration nicht unterlegen und als bislang nicht zugelassene Behandlungsmethode optional wirksam.

Das BSG hat jedoch im Juli 2012 entschieden, dass *Avastatin*[®] nicht die oben genannten Voraussetzungen erfüllt und somit nicht in die Leistungspflicht der GKV fällt. „Die medizinische Datenlage lasse keine Aussicht auf einen Behandlungserfolg erkennen. Auch für eine grundrechtsorientierte Leistungspflicht entsprechend dem genannten Urteil des Bundesverfassungsgerichtes vom 6.12.2005 fehle die Voraussetzung“, denn bei einem Makulaödem handle es sich nicht um eine lebensbedrohliche Krankheit oder zumindest eine drohende Erblindung.

Dem gegenüber wurde in anderen gerichtlichen Entscheidungen der Off-Label-Use von *Avastin*[®] zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration nicht beanstandet, obwohl zu diesem Zeitpunkt mit *Lucentis*[®] die zugelassene, jedoch deutlich teurere Therapiemöglichkeit vorhanden war. Es wurde mit der „Generierung von Einsparpotenzialen“ und der „Erschließung von Wirtschaftlichkeitsreserven“ durch den Einsatz des deutlich billigeren Off-Label-Präparates argumentiert (*Gassner* 2013). So entschied bei-

spielsweise das Sozialgericht Düsseldorf 2008, auch vor dem Hintergrund beschränkter finanzieller Ressourcen der gesetzlichen Krankenversicherungen, eines Einsatzes von Avastin® (*Sozialgericht Düsseldorf* 2008).

Diese Begründung steht der bisherigen Indikation des Off-Label-Use teilweise entgegen, indem es statt wie bisher einzig den Schutz des Versicherten nun auch „den finanziellen Benefit der Kostenträger in seine Urteilsfindung einfügt“ (*Gassner* 2013). Dies sollte kritisch und differenziert betrachtet werden.

5.7 Vergleiche mit anderen Studien

In der vorliegenden Analyse zeigen sich nur teilweise kongruente Ergebnisse, den Umfang von Off-Label-Use vor allem in der Pädiatrie betreffend.

So geht aus einer Studie der Universität Erlangen (*Neubert* 2004) über unerwünschte Nebenwirkungen im Rahmen des Off-Label-Use bei pädiatrischen Patienten im stationären Bereich unter anderem als Ergebnis hervor, dass 27,7% der verordneten Medikamente entweder nicht zugelassen oder Off-Label benutzt wurden.

In einer Studie des Universitätsklinikums Tübingen (*Bücheler* 2002) werden Zahlen von 90% Off-Label-Use im stationären pädiatrischen Bereich genannt. In dieser Untersuchung wurden demgegenüber während des Untersuchungszeitraums vom 1. Januar 1999 bis 31. März 1999 1,74 Millionen ambulante Rezepte bei 455.661 Kindern und Jugendlichen, welche von Pädiatern, Allgemeinmedizинern und Internisten verordnet wurden, untersucht. Es fand sich in 13,2% der Rezepte ein Off-Label-Use, wobei bei 75% dieser Rezepte ein Off-Label-Use aufgrund des Mangels an Informationen über den pädiatrischen Gebrauch (keine Informationen in den FS) vorlag. An Substanzgruppen diesbezüglich fanden sich vor allem Ophthalmika, Otologika, Dermatika und Präparate aus dem kardio-vaskulären Bereich.

Eine holländische Studie des *Erasmus Medical Center*, Rotterdam (*Jong* 2002), aus dem stationären intensivpädiatrischen und allgemeinpädiatrischen Bereich nennt einen Off-Label-Anteil von 18% und zusätzlich einen *unlicensed* Anteil von 48%, was einer generellen Nichtzulassung für Kinder entsprach. In 90% von 435 Patientenbehandlungstagen erhielten die Kinder ein oder mehrere off-label gebrauchte Medikamente im Rahmen des stationären Aufenthalts.

Im Rahmen einer italienischen Studie von 2006 wurden mittels Fragebögen, welche an 32 pädiatrische Abteilungen verschickt wurden, letztlich 95 Medikamente als Off-Label-Use beziehungsweise *unlicensed* ermittelt. Ein Off-Label-Use wegen der Indikation war vor allem bei Corticoiden, ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Calciumantagonisten zu

finden. Wegen des Alters wurden meist ACE-Hemmer der neuen Generation, Antiepileptika, Immunsuppressiva und Anästhetika (*Propofol*) off-label angewandt. Adrenalin, Midazolam und ACE-Hemmer waren aufgrund ihrer Applikationsform nicht zugelassen (*Marchetti* 2006).

Die Prävalenz des Off-Label-Use variiert in Hinblick auf Rezeptierungen zwischen 11 - 37% in der pädiatrischen Primärversorgung, 16 - 62% auf allgemein pädiatrischen Stationen und über 80% in neonatologischen Intensivstationen (*Pandolfini* 2005).

Speziell auf intravenös applizierte Chemotherapeutika fokussierte Auswertungen hinsichtlich des Off-Label-Anteils in den USA ergaben einen entsprechenden Anteil von 30%, wobei hier neuartige, häufiger verwendete und mit bislang aus der klinischen Erfahrung, besserem Benefit eingesetzte Chemotherapeutika stark vertreten waren (*Conti* 2013).

In Australien wurden im etwa gleichen Beobachtungszeitraum, mit dem Ziel, die Diskrepanz zwischen evidenzbasierten klinischen Leitlinien und Zulassungsstatus sowie folglichem Finanzierungsstatus darzustellen, 448 Chemotherapie-Protokolle (mit 82 verschiedenen Medikamenten in 15 Tumorgruppen) in nationalen onkologischen Zentren ausgewertet. Insgesamt waren 189 (42,2%) off-label. 90% der Off-Label-Protokolle wurden von etablierten Behandlungsrichtlinien oder Peer-Review-Forschung veröffentlicht. Auch hier wird als Fazit auf den Bedarf für qualitativ „gleiche Behandlung mit geeigneten Medikamenten für alle Krebspatienten“ hingewiesen (*Mellor* 2012).

Gleiches gilt für multimorbide Patienten auf zum Beispiel pädiatrischen kardiologischen Intensivstationen, wo sich in einer nationalen amerikanischen Studie auch hier ein auch von Fachgesellschaften empfohlener erhöhter Off-Label-Einsatz bei Patienten mit höherem Schweregrad der Erkrankung zeigte (*Malz* 2013).

Im Rahmen einer englischen Studie wurden 1175 Kinder einer einzigen Allgemeinarztpraxis über ein Jahr beobachtet (*McIntyre* 2000). Hierbei wurden die Verordnungen der Kinder bis zum 12. Lebensjahr auf individuelle Nicht-Zulassung überprüft. Als Ergebnis fanden sich von 3347 Verschreibungen im Jahr 1997 bei den 1175 Kindern 160 verschiedene Medikamente. 2828 (84,5%) waren entsprechend zugelassen, 10 (0,3%) waren *unlicensed*, das heißt für die jeweiligen Patienten/Kinder generell nicht zugelassen und 351 (10,5%) wurden Off-Label eingesetzt. Bei 158 (4,7%) reichten die Informationen der Hersteller nicht aus, um eine Aussage bezüglich des Status‘ geben zu können.

Eine französische Studie (*Chalumeau* 2000) untersuchte Verordnungen aus 95 Kinderarztpraxen bei 989 Kindern an einem einzigen Junitag. Der Off-Label-Anteil der englischen Studie lag mit 10,5% etwas niedriger als in einer deutschen Studie über den Zeitraum von einem Quartal (*Bücheler* 2002), wo 13, 2% ermittelt wurden. Die französischen Daten dokumentieren einen höheren Off-Label-Anteil von 29%. Dieser höhere Wert ist

möglicherweise Ausdruck eines saisonal bedingt anderen Verordnungsschwerpunktes (Sommermonat mit weniger Erkältungsmedikamenten versus Winterquartal).

Unterschiede im medizinischen Standard und folglich auch die Unterschiede in der Qualität der medizinischen Dokumentation in den einzelnen Ländern (beispielsweise Indien, Spanien, Brasilien, Tschechische Republik gegenüber Deutschland oder USA) (Gota 2011/ Pineiro 2013/ Santos 2008/ Langerova 2014/ Malz 2013) erklären die divergierenden Zahlen auch auf dem Hintergrund unter anderem stationär versus ambulant, spezialisiert versus allgemeinmedizinisch, minderjährige (inklusive Neonatologie) versus erwachsene Patientenklientel (Santos 2008, Langerova 2014).

Obwohl der in oben beschriebenen Studien belegte Off-Label-Anteil von mindestens 13% im ambulanten Bereich deutlich niedriger als im stationären Bereich ist, ist dieser Anteil bei den absoluten Verschreibungszahlen keinesfalls zu vernachlässigen. Aufgrund der „klinisch-therapeutischen und rechtlichen Auswirkungen müssen Ärzte aller Fachgruppen, die Kinder behandeln, den altersspezifischen Zulassungsstatus eines Medikamentes berücksichtigen“ (Bücheler/ Meisner 2002).

In der vorliegenden Untersuchung stammte der größte Teil der patientenbezogenen Off-Label-Präparate aus der Substanzgruppe der Zytostatika, mit Abstand gefolgt von Analgetika und Antibiotika. Eine Off-Label-Problematik lag mehrfach bei jedem Kind vor; somit in 100% der Fälle.

Der individuelle prozentuale Off-Label-Anteil lag bei einem Durchschnittswert von 49,2%. Bei den 285 verschiedenen Medikamenten (patientenunabhängig) fehlte eine generelle Zulassung für Kinder für 61% der Medikamente.

Die Differenzen zu ähnlichen Untersuchungen erklären sich aus unterschiedlichen Fragestellungen, unterschiedlichen Untersuchungsgruppen und sich daraus ableitenden medikamentösen Verordnungen mit unterschiedlichem Schwerpunkt.

Im Vergleich mit anderen Studien ähnlicher Fragestellungen ist zu differenzieren, ob Daten aus dem stationären (Knöppel 2000) oder ambulanten (Bücheler 2002) Bereich erhoben wurden. Weiter ist in der Beurteilung zwischen hochspezialisierten Fachabteilungen, allgemeinpädiatrischen Stationen und allgemeinärztlichen Praxen zu unterscheiden (Bücheler 2002/ Neubert 2004/ Pandolfini 2005).

In einer hochspezialisierten Abteilung eines modernen Industriestaates wird gegebenenfalls differenzierter dokumentiert und anteilmäßig werden mehr neu zugelassene Medikamente eingesetzt. Mit dem Schweregrad der Erkrankungen auf spezialisierten pädiatrischen Stationen steigt auch der Off-Label-Use-Anteil.

Somit ist gerade auch in der vorliegenden Arbeit die tatsächliche Untersuchungseinheit genau zu betrachten und mit Ergebnissen anderer Studien nicht grundsätzlich vergleichbar. Eine ganz entscheidende Frage ist, ob eine patientenbezogene Auswertung oder

eine allgemeine Auswertung der Medikamente mit oder ohne gesonderter Betrachtungsweise einer eindeutigen, gegebenenfalls altersspezifischen, Zuordnung durch den Hersteller zur statistischen Auswertung herangezogen wird. Darüber hinaus divergieren der Grund und die anteilmäßige Größe des Off-Label-Use in den einzelnen Arbeiten teils wesentlich voneinander (*Jong 2002/ Marchetti 2006*), was die Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Klientel, nationalen und internationalen Zulassungen und zwischen allgemein- und hochspezialisierten pädiatrischen Abteilungen in der Vergleichsbeurteilung erforderlich macht. Und es muss differenziert werden, ob eine generelle Zulassung für die pädiatrische Patientenklientel gegeben ist oder sich Einschränkungen für verschiedene Altersgruppen finden. Denn somit fiele ein Kind, welches zufällig ein Alter erreicht hat, für das das verordnete Medikament zugelassen ist, nicht in die Gruppe, für die ein Antrag auf individuellen Heilversuch gestellt werden muss. Für die pädiatrische Gesamtgruppe betrachtet liegt aber durchaus eine Off-Label-Problematik vor. Dieser Tatsache wurde in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen.

In einer weiteren differenzierten Betrachtung muss auch jeweils unterschieden werden, welches der zu untersuchende Faktor ist:

- Off-Label-Use aufgrund fehlender bzw. unklarer Informationen von Seiten des Herstellers,
- aufgrund eindeutiger Kontraindikation bezüglich des Alters oder der Grunderkrankung des Patienten, oder
- wegen dessen weiterer Nebendiagnosen/Komorbidität oder
- Off-Label-Use im Hinblick auf Applikationsart oder Dosierung.

Im Rahmen einer kritischen Betrachtung der in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Ergebnisse ist ergänzend zu beachten, dass bei der Dokumentation in den Patientenakten die applizierten Medikamente immer klar dokumentiert werden müssen. So wurde zum Beispiel in einigen Patientenakten der Wirkstoff (zum Beispiel *Vincristin*), in anderen Akten der Handelsname (zum Beispiel *Cellcristin*[®]) dokumentiert. Hieraus ergeben sich unterschiedliche erlaubte Dosisangaben, Altersfreigaben und Indikationsstellungen aufgrund möglicher verschiedener Herstellerangaben.

Somit erklären sich weit auseinander gehende Daten multikausal.

Abschließend muss in diese Vergleiche noch mit einbezogen werden, ob einzelne Wirkstoffe oder verschiedene Generika ausgewertet wurden.

Insbesondere im internationalen Vergleich zeigen sich große Unterschiede in den statistischen Auswertungsergebnissen, was unter anderem auch durch die erwähnten unter-

schiedlichen Zulassungsgenehmigungen zu erklären ist (*Conroy 2000/ Chalumeau 2000/ Jong 2001/ Schirm 2002/ Bücheler 2002*).

In einer aktuellen multizentrischen Querschnittsstudie zum Off-Label-Use bei Onkologika in Indien wird ein Off-Label-Anteil von 60% in der Onkologie genannt. Die hohen Drop-Out-Raten und auch in der Studie beschriebene mangelhafte Dokumentation sind auch hier wieder zu beachten (*Gota 2011*).

Im internationalen europäischen Vergleich sind auch die nicht durchgängige Information der Ärzte zum Off-Label-Use und die folglich ungenügende Dokumentation diesbezüglich zu beachten. In Spanien zeigte sich über den Untersuchungszeitraum von Juli 2012 bis März 2013 im Rahmen einer ebenfalls multizentrischen nationalen deskriptiven Querschnittsstudie, dass nur 75,1% der spanischen Kinderärzte die Off-Label-Use-Bedeutung bekannt war und nur die Hälfte der befragten Kinderärzte darüber die Eltern informierte; bei nur 22% der Pädiater werde dies in der Krankenakte dokumentiert und entspricht somit nur in unzureichender Größe den geltenden europäischen Richtlinien (*Perez Pineiro 2013*). In Deutschland hingegen ist den Ärzten unter anderem durch die auch hier zitierten fachspezifischen Veröffentlichungen und durch die genannten Urteile bezüglich Regressforderungen die Off-Label-Bedeutung präsenter, jedoch detailliertes Wissen darüber immer noch lückenhaft.

Dem hier bestehenden Nachbesserungsbedarf möchte diese Arbeit auch Rechnung tragen.

5.8 Usability der Datenbank

Vergleicht man die in dieser Arbeit neu entwickelte Datenbank (*OLAS*) mit einer ähnlichen bereits entwickelten, so muss geklärt werden, welcher Zweck mit der jeweiligen Datenbank erfüllt wird.

Am Beispiel des seit Oktober 2006 bereitgestellten Online-Portals *ZAK*[®] (Akronym für zugelassene Arzneimittel für Kinder) der *Hexal AG* (*www.hexal.de 2007/2016*) sei dies und deren Wertigkeit kritisch kurz dargestellt:

- Erfassung aller bisher gestellten Anträge

Anspruch bei *OLAS* ist, wie oben beschrieben, die Erfassung aller bisher in einer pädiatrischen Abteilung gestellten Anträge bei den Krankenkassen auf Off-Label-Use im Rahmen individueller Heilversuche. Daraus ergibt sich eine Erfassung der off-label genutzten Präparate und gegebenenfalls der diesen Einsatz rechtfertigenden verschiedenen Studien. Des Weiteren stellt diese neu entwickelte Daten-

bank eine Synergie der verschiedenen Suchoptionen dar. Denn es kann in dieser Form erstmals ein Schnellzugriff erfolgen, nicht nur, ob ein Medikament für das Alter eines Patienten zugelassen ist, sondern es kann auch direkt auf Verknüpfungen zugegriffen werden wie die Applikationsart, die Dosis, die Grunderkrankung, die weiteren Diagnosen hinsichtlich Gegenanzeigen bei Komorbidität. Zusätzlich ist eine Abfrage möglich, bei welcher Krankenkasse der Antrag gestellt wurde und mit welchem Ergebnis.

- **Umfang und Grenzen des Systems**

Das System ist nicht geschlossen und kann ständig erweitert und vergrößert werden. Da es sich um eine Open-Source-Datenbank handelt, ist der bedarfsgerechte Einsatz gewährleistet.

- **Vergleich mit ZAK[®]**

Die vorgelegte Datenbank ist im Gegensatz zu anderen Datenbanken Open-Source. ZAK[®] gibt lediglich eine Übersicht darüber, welche Präparate für Kinder in bestimmten Altersgruppen zugelassen sind. Wird der Inhalt dieser Datenbank mit einer Aufstellung des Verbundes forschender Arzneimittelhersteller (VfA) von über 100 europäischen Kinderzulassungen seit 2001 verglichen (VfA 2006/ Kleinbude 2006), weist dieses Online-Portal noch wesentliche Lücken auf (Plat/Behles/Schweim 2007): So werden z.B. bei gezielter Suche nicht alle verfügbaren Arzneimittel für sehr junge Patienten gefunden. Werden in der Datenbank keine Ergebnisse angezeigt, so bedeutet das jedoch nicht, dass keine zugelassenen Alternativen existieren. Die Nutzer müssen den Stand der Datenbank mit derzeit verkehrsfähigen Arzneimitteln vergleichen, um den Prozentsatz der zugelassenen Medikamente, die tatsächlich aufgelistet sind, zu erhalten. Ca. 50.000 Medikamente (BfArM 2006) waren im November 2006 im Zuständigkeitsbereich des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen. Davon waren nur circa 20 % für Kinder zugelassen (Dietz 2006). Somit müssten zum damaligen Zeitpunkt ungefähr 10.000 Kinderzulassungen in Deutschland existiert haben.

Zum oben genannten Erhebungszeitpunkt waren nur etwa 10 % der für Kinder zugelassenen Medikamente mit den dazugehörigen FS in der ZAK[®]-Datenbank enthalten. Eine kurzfristige Lösung des Problems soll nach damaligen Angaben der Hexal AG aus personellen Gründen nicht möglich gewesen sein (Plat/Behles/Schweim 2007).

- ZAK® ist im Vergleich zur hier entwickelten Datenbank OLAS eher als „Nachschlagewerk“ interpretierbar, OLAS wird direkt „durch den Nutzer weiter entwickelt“.

- **Aufbau der vorgelegten Datenbank OLAS**

Die entwickelte Software wurde bewusst auf die vorhandenen Aspekte reduziert, denn im Vordergrund stand die Schaffung eines möglichst kostengünstigen Instrumentes, das für den Anwender übersichtlich und einfach zu bedienen ist und das vorerst auf einer pädiatrisch-onkologisch und -hämatologischen Station eingesetzt, erprobt und schließlich optional erweitert werden kann. Die Datenbank wurde explizit so aufgebaut, dass sie den Anspruch klarer Strukturiertheit und Übersichtlichkeit sowie einfacher Anwendbarkeit erfüllt. Die hohe Funktionalität in Verbindung mit der beschriebenen einfachen Handhabung wurde durch Verwendung des Access 2000 des Herstellers Microsoft wesentlich mitbestimmt.

Als Prototyp und Open-Source-Datenbank ist das „Off-Label-Administration-System“ erweiterbar und ausbaufähig. So können beispielsweise Erinnerungsfunktionen für den antragstellenden Arzt eingebaut werden, welche ihn darüber informieren, ob eine bestimmte Bearbeitungsfrist eines Antrages bei der entsprechenden Krankenkasse überschritten ist und daher eine erneute Anfrage beim Kostenträger sinnvoll erscheint. Der größte Teil des Programms (wie zum Beispiel der Gesamtaufbau, bereits eingepflegte Stammdaten wie Wirkstoffe, Substanzklassen und teilweise Krankenkassen) kann bei optionaler Erweiterung aus der vorhandenen Version übernommen werden.

- **Benutzung der Datenbank**

Es wird übersichtlich die Möglichkeit bereitgestellt, eine unmittelbare Verknüpfung zwischen gewünschtem Suchbegriff (im Klinikalltag meist ein bestimmtes Medikament oder dessen Wirkstoff und dies in Kombination mit entweder einer Erkrankung und/oder dem Alter eines Patienten und/oder der Applikationsform) und bisher gestellten Anträgen. Diese Kernfunktion ermöglicht eine eindeutige Recherche und ist Teil eines Dokumentationssystems, welches einen wesentlichen Beitrag zur Transparenz und zur Qualitätssicherung liefert. Um welche sonstigen Funktionen das System noch ergänzt werden soll, müssen Anwenderbeobachtungen im Klinikalltag zeigen.

Hinsichtlich des Ziels, unter anderem auch die Transparenz von aktuellen, auch teils noch nicht veröffentlichten Studien an Kinderarzneimittelstudien sicherzustellen, kann diesbezüglich die vorliegende entwickelte Datenbank einen positiven Beitrag leisten. Das *Open-Source-Format* ermöglicht dem Anwender/einer Klinik die Anpassung der Datenbank an den individuellen Bedarf. Darüber hinaus eröffnet das Format die Vernetzung von Einheiten oder Kliniken.

5.9 Aktualisierung der Off-Label-Thematik

Die vorliegende Arbeit hat sich über einen mehrjährigen Zeitraum entwickelt. Hier zeigt sich einerseits eine positive Entwicklung, aber andererseits auch die weiterhin zum Teil ungelöste Problematik:

Mittlerweile findet die Off-Label-Thematik in den letzten Jahren auch interdisziplinär mehr Beachtung und wird in Medien und Literatur von verschiedenen Interessengruppen vermehrt diskutiert. Mit der medizinischen Entwicklung im pharmakologischen Bereich werden zeitnahe Lösungen der Off-Label-Problematik gefordert und vermehrt, wie auch durch die vorliegende Arbeit, Lösungsansätze entwickelt. Beispielhaft wird aus den Jahren 2013-2017 folgendes beschrieben:

Die *PTA*, ein Fachjournal, gerichtet primär an pharmazeutisch-technische Assistenten, stellt rückblickend bis zum Urteil des Bundessozialgerichtes 2002 die Off-Label-Use-Problematik und den Bedarf an entsprechenden Datenbanken dar. Es wird auf den Frage-Antwort Katalog und die Präparatenanlage mit Leitlinien des gemeinsamen Bundesausschusses von 2012 verwiesen (*g-ba* 2012). Des Weiteren wird auf einen Sendebeitrag der *ARD* (Arbeitsgemeinschaft der öffentlich-rechtlichen Rundfunkanstalten der Bundesrepublik Deutschland) des Wirtschaftsmagazins *Plusminus* zur Off-Label-Problematik Bezug genommen (*Schulze-Frerichs et al* 2013). Hierdurch wird weiter verdeutlicht, dass es sich bei der Thematik der vorliegenden Arbeit nicht um ein isoliertes Problem einer einzelnen medizinischen Fachgruppe handelt, sondern disziplinübergreifend hinsichtlich ärztlicher, juristischer, ethischer und bezogen auf individuelle Fragestellungen zahlreicher Patienten um ein Problem von weiterreichendem, gesellschaftlichem Interesse handelt.

Der „Trend zu individualisierter Medizin“ verstärkt den Off-Label-Use, was dann auch in dem kommerziellen Identifizierungsdienst für medizinische und pharmazeutische Fachkreise *DocCheck* eine Möglichkeit zur Transparenz hinsichtlich entsprechender Studienergebnisse liefert. Des Weiteren wird auf den Aufbau eines Registers für klinische Studien durch die EMA ab März 2011 Bezug genommen (*DocCheck* 2012) Es wird auf die

HEXAL-Initiative-Kinderarzneimittel, ZAK[®] und die eingeschränkte Prüfpflicht der Apotheker bei Off-Label-Verordnung auf Rezept (*Barbara Schulze-Frerichs* 2013) hingewiesen.

Im Deutschen Ärzteblatt wird 2014 die Originalarbeit „pharmakologische Interventionen gegen Pruritus bei Erwachsenen Palliativpatienten“ vorgestellt (*Siemens et al* 2014). Es handelt sich um die Publizierung eines Cochrane review mit 43 analysierten, randomisierten, kontrollierten Studien bei erwachsenen Palliativpatienten mit insgesamt 8 klinisch relevanten Wirkstoffen. Hier wird zusammenfassend auf die Diversität palliativmedizinischer Prurituspatienten mit entsprechend notwendiger sorgfältiger Abwägung verwiesen. Es wurden moderate bis starke Effekte beschrieben. Alle in der Übersicht als effektiv identifizierte Wirkstoffe wurden „zulassungsüberschreitend“ eingesetzt.

2014 wird in *NeuroTransmitter* wiederholt Stellung zu den *Fachinformationen* bezogen:

In dem Artikel *die Fachinformation verständlich, oder verwirrend für den Verordner?* werden nach den Richtlinien der Europäischen Union (*Richtlinie 2001/83/EC; §11*) und Arzneimittelgesetz (*AMG §11a*), das Aufbau und Inhalt der Fachinformation regelt, Studienergebnisse zu Kindern und Jugendlichen dargelegt, auch wenn für diese Patientengruppe bislang keine Indikation erteilt wurde (*NeuroTransmitter* 2014).

2014 harmonisiert die European Association of Nuclear Medicine (EANM) mit nordamerikanischen Fachgesellschaften, die Dosierempfehlungen von 12 Radiopharmazeutika in den *Paediatric radiopharmaceutical administration: Harmonization guidelines* (*Deutsches Ärzteblatt* 2015).

2015 fordert der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (*BPI*), dass die Zulassung von Medikamenten als Kinderarzneimittel bei der frühen Nutzenbewertung als gravierender Zusatznutzen beurteilt werden und sich daher in einem entsprechenden Erstattungspreis niederschlagen solle. Es wurde auf Befragungsergebnisse im Auftrag des BPI hingewiesen, wonach die Off-Label-Problematik bei Kindern nur jedem 5. Deutschen bekannt sei und nur 20 % der Eltern bereit seien, ihr Kind an einer klinischen Studie teilnehmen zu lassen (*Deutsches Ärzteblatt*.2015).

2015 ging von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (*DGHO*) die Forderung nach einer Weiterentwicklung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln aus. Der Zusatznutzen eines Medikaments solle auch längerfristig erforscht werden, was zum Markteinführungszeitpunkt häufig noch nicht möglich sei.

Ebenfalls 2015 schlug der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherungen vor, die Erstattungsfähigkeit eines Arzneimittels nur der Patientengruppe zukommen zu lassen, für die ein in Studien belegter Zusatznutzen klar vorliegt (*Deutsches Ärzteblatt* 2015).

Die Zeitschrift *NeuroTransmitter* berichtet zu Änderungen in der Arzneimittelrichtlinie 2015 von teils weiter bestehender Off-Label-Problematik bei Generika nach Ablauf des Patentschutzes eines Originalmedikamentes im Anwendungsgebiet, wenn der Patentschutz nur teilweise ausgelaufen ist, z.B. wegen zeitlich späterer Zulassung. Somit sind zeitweise Generika anfangs in Behandlungsindikationen eingeschränkt im Sinne von Off-Label und nur für den Anwendungsbereich zugelassen, bei dem der Patentschutz ausgelaufen ist, dies schränkt dann die Indikation aus rein wirtschaftlichen und nicht medizinisch wissenschaftlichen Gründen ein. Zur Frage des Haftungsrisikos für den verordnenden Arzt wurde vom Bundesministerium für Gesundheit gegenüber der kassenärztlichen Bundesvereinigung ein zusätzliches Haftungsrisiko ausgeschlossen, und zwar nach anerkannt wissenschaftlichem Erkenntnisstand. Das Haftungsrisiko läge dann beim pharmazeutischen Unternehmer des Generikums ohne eigene Zulassung für das zusätzliche Anwendungsgebiet. Ein wirtschaftliches Regressrisiko gegenüber den Krankenkassen bestünde in der Theorie zunächst noch weiter.

Des Weiteren erfolgte nach Experten-Anhörungsverfahren eine Zustimmung des gemeinsamen Bundesausschusses für einzelne Arzneimittel außerhalb der bisherigen zugelassenen Indikation. Jedoch bestünde diese Erlaubnis nur für die Präparate, bei denen die Hersteller der Anwendung in diesem Bereich auch haftungsrechtlich zugestimmt haben, was jedoch aus den entsprechenden Fachinformationen nicht eindeutig hervorgeht. (*NeuroTransmitter* 2015)

Im Deutschen Ärzteblatt und in einem ausführlichen Artikel des Autors *Rahaus* im *Stern* wird die Einigung des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen mit dem Pharmaunternehmen *Gilead Sciences* auf einen Erstattungsbeitrag für das Präparat *Harvoni®* als Kombinationspräparat des Wirkstoffs *Ledipasvir* und *Sofosbuvir* mit Zusatznutzen für die Behandlung der Hepatitis C mit Genotyp 1 und 4 teils sehr kritisch behandelt: unter anderem da der Preis für eine 12-wöchige Therapie bislang mit etwa 43 000 Euro ausgehandelt wurde (*Stern* 2015/ *Deutsches Ärzteblatt* 2015).

In weiteren aktuellen Arbeiten wird über die erhöhte Rate unerwünschter Arzneimittelwirkung bei Off-Label-Anwendungen im pädiatrischen Bereich ebenfalls der Bedarf für mehr klinische Studien mit pädiatrischen Patientengruppen dargestellt und auf die größere Verantwortung unter anderem durch Ärzte bei diesen Anwendungen zum Patientenschutz hingewiesen (*Wimmer et al* 2015).

Dies unterstreichen auch die drei kinder- und jugendpsychiatrischen Fachverbände in ihrer Stellungnahme zur Off-Label-Verordnung bei Minderjährigen mit psychischen Störungen 2016. In diesem Bereich liegt der Off-Label-Anteil ebenfalls höher als im Bereich der allgemeinen pädiatrischen Verordnung (*Mühlbauer et al* 2009). Gründe sind auch hier mangelnde pädiatrische Studien und betriebswirtschaftliche Faktoren. Es wird von

einer Diskriminierung von Kindern und Jugendlichen gesprochen werden, denn effektive Behandlungsoptionen werden dieser Klientel vorenthalten. Konkret werden im kinder- und jugendpsychiatrischen Bereich in Leitlinien Medikamente empfohlen, die keine entsprechende Zulassung besitzen. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass frühere, „alte Zulassungen“ bestehen, die nach heutigem evidenzbasiertem Wissen jedoch hinsichtlich Nutzen-Risiko-Abwägung obsolet sind. Beispielsweise liegt für mittelschwere bis schwere depressive Episoden bei Kindern einzig das Präparat *Fluoxetin* vor, obwohl bei Nicht-Ansprechen andere Serotonin-Uptake-Inhibitoren eine effektive Behandlungsoption darstellen, jedoch off-label sind. Die entsprechenden Fachverbände sehen ebenfalls eine Off-Label-Verordnung als unumgänglich für das Patientenwohl an hinsichtlich Reduktion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, spezifischer und effektiver Medikation und entsprechender Pflicht der Ärzte (*Oberlandesgericht Köln 1990/ Oehler et al 2016*).

Auch sind bereits bestehende Zulassungen in anderen Ländern zu berücksichtigen. Schließlich wird auch von dieser Seite auf die höhere und aufwendigere Verantwortung von pharmazeutischer Industrie, behandelndem Arzt und auch der Patienten bzw. deren Angehöriger bei Minderjährigen im Off Label- Bereich verwiesen; unter anderem beispielsweise bezüglich therapeutischen Drug Monitorings (*Egberts et al 2015/ Oehler et al 2016*).

10 Jahre nach Inkrafttreten der EU-Verordnung über Kinderarzneimittel und 3 Jahre nach Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln/Clinical Trial Regulation werden diese trotz Nachbesserungen weiter kontrovers diskutiert und verdeutlichen erneut die komplexe Thematik aus verschiedenen Perspektiven und mit divergenten Verantwortlichen sowie Interessenvertretern wie EMA, dem für Zulassungsstudien mit zuständigen Pädiatrieausschuss, klinischen Forschern und Pharmaindustrie. Eine für alle Seiten befriedigende Lösung wurde bislang trotz der Bemühungen noch nicht gefunden. Dies begründet sich weiter auch daraus, dass vor allem in den Bereichen Neonatologie und pädiatrischer Onkologie solche Tumorformen bislang weiter off-label behandelt werden müssen, die bei Erwachsenen kaum vorkommen und somit in der Arzneientwicklung vernachlässigt werden, da diese sich größtenteils, auch aus wirtschaftlichen Gründen, bislang an Erwachsenen-Klientel orientierte. Auch werden häufig Pharmaunternehmen bei Zulassungsantrag für ein neues Arzneimittel von der Pflicht zu Kinderstudien befreit, mit der bisherigen Begründung, dass die Erkrankung, für deren Behandlung das Medikament eingesetzt wird, bei Kindern praktisch nicht vorkomme. Andererseits kann der erforschte Wirkmechanismus auch zu einem Benefit für pädiatrische Patienten führen. Schließlich führt ein erfolgloser Studienverlauf bei Erwachsenen dann auch häufig zum Abbruch der pädiatrischen, zum Teil aufwendige-

ren, Studie, was ebenfalls einer kritischen individuellen Abwägung bedarf. Andererseits kritisieren Vertreter der Pharmaindustrie, dass Kinderstudien auch unangemessen verpflichtend wären; beispielsweise, wenn es um Erkrankungen geht, die bei Kindern sehr selten sind und die Akquise von Probanden folglich entsprechend schwierig sei. Auch zeigt sich ein Nachbesserungsbedarf trotz Anreiz durch zehnjährige Marktexklusivität bei pädiatrischen Prüfplänen für vor 2007 zugelassene Wirkstoffe und Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen (*Paediatric Use Marketing Authorization/PUMA*), denn hierzu konnte in den vergangenen Jahren nur eine verschwindend kleine Menge den „PUMA-Zulassungen“ zugerechnet werden. Auch sei diese Weiterentwicklung für viele kleinere Pharmaunternehmen unwirtschaftlich (*Korzilius* 2017).

Die schrittweise Umsetzung dieser richtungsweisenden, als positiv zu bewertenden Verordnungen haben noch einen komplexen Weg vor sich, lösen jedoch die bestehende, in dieser Arbeit beschriebene, Problematik zum jetzigen Zeitpunkt weiter nicht vollständig. Somit liegt von heterogenen Seiten und hinsichtlich longitudinaler Betrachtung der Entwicklung der Off-Label-Use-Problematik eine relativ konforme Bedarfseinschätzung mit der vorliegenden Arbeit vor.

5.10 Fazit

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse dieser Arbeit die Komplexität und große Bedeutung der zu lösenden Off-Label-Problematik vor allem im praktischen Alltag in der Pädiatrie. Auch wurden Nachbesserungsbedarfe beispielsweise bei der *Roten Liste* und den *Fachinformationen* verdeutlicht.

Die entwickelte Datenbank *Off-Label-Administration-System OLAS®* erlaubt dem Arzt den Zugriff auf bereits erfasste Daten über Einzelpräparate und Publikationen zu deren Anwendung im Off-Label-Use-Bereich. Sie ist somit ein Instrument, das der Übersichtlichkeit, der Argumentationshilfe, der Orientierung und damit, im Rahmen von Zeiterparnis, dem therapeutischen Outcome von Patienten dienen kann.

Die Datenbank führt weiter zur Arbeitserleichterung und Qualitätssicherung und ist erweiterbar sowie vernetzbar bei geringem Zeit-, Personal- und Kostenaufwand.

Dieses Instrument kann somit im Rahmen der gesundheitspolitischen Bedeutung einen wichtigen Beitrag leisten.

Die weiteren Ergebnisse dieser Arbeit sind vergleichbar mit den in der Literatur dargestellten.

Die in dieser Arbeit dargestellte komplexe Problematik der Arzneimittelversorgung bei Kindern erfordert somit von verschiedenen Stellen wie Arzneimittelherstellern, Ärzten,

Eltern und insbesondere von politischer Seite weiter verbesserte Rahmenbedingungen in der gesamten Europäischen Union. Diese müssen auch die bisherige Infrastruktur zur Koordination der Planung und Durchführung von Kinderstudien verbessern.

Ein diesbezüglicher Bedarf besteht neben dem dargestellten hämato-onkologischen und weiteren spezialisierten Teilbereichen der Pädiatrie vor allem auch im ansteigenden kinder- und jugendpsychiatrischen Bereich, wo ein Off-Label-Use aktuell weiter ebenso unumgänglich ist. Dies gilt sowohl bei der angemessenen Behandlung von zunehmend auftretenden Impulskontrollstörungen (zum Beispiel bei autistischen Kindern, kognitiv stark eingeschränkten Kindern und Jugendlichen, depressiven Minderjährigen und Jugendlichen mit Borderline-Persönlichkeits- und Entwicklungsstörungen) als auch bei depressiven und komplex-psychiatrisch komorbiden Krankheitsbildern (*Stegmann 2013*).

Die vorliegende Arbeit entwickelte sich über mehrere Jahre und konnte somit Bezug nehmen auf die Veränderungen in diesem Zeitraum, betreffend Bewusstwerdung, schrittweise Lösungsansätze, Nachbesserungen und schließlich den weiteren Bedarf zur Lösung der Off-Label-Problematik, unter anderem im pädiatrischen Bereich.

Zur weiteren Verbesserung der medikamentösen Behandlung von Kindern sind vergleichende internationale Studien zum Off-Label-Use in verschiedenen Ländern sinnvoll.

6. Ausblick

Es muss möglichst bald auf der juristischen, politischen und medizinischen Ebene zu einem eindeutigen Konsens bezüglich der Off-Label-Anwendung im pädiatrischen Bereich kommen. Höhere Effizienz und mehr Quantität im Hinblick auf die Menge unbearbeiteter off-label eingesetzter Präparate von der Expertengruppe des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind notwendig.

Den Gedanken des Datenaustauschs weitergeführt, kann darüber nachgedacht werden, ob im Rahmen eines Diskurses zwischen Kliniken und Pharmaindustrie positive Erfahrungen mit einzelnen Medikamenten im Off-Label-Use effektiver in pharmazeutische Studien mit einfließen können.

Weitere übersichtliche Vereinheitlichungen von Arzneimittelinformationen durch alle Hersteller wären ein wichtiger Schritt zur besseren Handhabung des Off-Label-Use.

Im Sinne der Kostenoptimierung, adäquater Patientenversorgung und effizienter Arbeit des Arztes ist es sinnvoll, eine ständig aktualisierte Datenbank auf der Basis lückenloser Off-Label-Use-Erfassung zur Verfügung zu stellen. Die Datenbank Off-Label-Administration-System (OLAS)[®] hat hier Modellcharakter. Demzufolge sollte auf eine Da-

tenbankvernetzung zunächst nationaler Kliniken und anschließend international hingearbeitet werden.

Die Aufklärung der Patienten und deren Angehöriger über die Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit zur Einbindung in sichere klinische Medikamenten-Studien an Kindern sollte optimiert werden, die Bereitstellung dieser Studien durch die Pharmaindustrie weiter ausgebaut werden, auch für ältere Medikamente, um die Größenordnung des Off-Label-Use in der Pädiatrie weiter schrittweise zu reduzieren.

Damit Kinder in der Behandlung mit Arzneimitteln nicht weiter benachteiligt werden, sind diese interdisziplinären Interventionen mit klaren Orientierungsvorgaben notwendig, um das bestehende Versorgungsdefizit bei der individuellen medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen hinsichtlich Sicherheit im umfassenden Sinn für alle Beteiligten schrittweise zu beheben.

Die Entwicklungen der vergangenen Jahre lassen hier eine positive Entwicklung erkennen. Dennoch ist die Problematik des Off-Label-Use in der täglichen ärztlichen Praxis noch nicht zufriedenstellend gelöst und stellt weiter für alle Beteiligten eine Herausforderung dar.

7. Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
AI	Antiinfektiva
ALL	Akute lymphatische Leukämie
Allerg	Allergisch
AMG	Arzneimittelgesetzgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
AT	Augentropfen
AWB	Anwendungsbeschränkung
BC	Bronchialcarcinom
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSG	Bundessozialgericht
CA	Carcinom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
Drg	Dragees
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	(ehemals EMEA) European Medicines Agency, <i>Europäische Zulassungsbehörde</i>
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FS	Fachinformation-Service/ FachInfo-Service (<i>Fachinformationen</i>)
FTbl	Filmtabletten
GA	Gegenanzeigen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	good clinical practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Granul	Granulat
ICD	International Classification of Diseases
ICH	International Conference of Harmonisation
IIT	Investigator Initiate Trial
Inf.lsg	Infusionslösung
Inj.lsg	Injektionslösung

intrathek	intrathekal
isol	isoliert
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Kdr	Kinder
KFD	Klinische Forschung Deutschland
KMD	Knochenmarkdepression
KTbl.	Kautabletten
LSG	Landessozialgericht
Lt	laut
Ltbl	Lutschtablette
Lymph	lymphozytär
M	Morbus
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Pat	Patient
PEI	Paul–Ehrlich–Institut
PTA	Pharmazeutisch-technische/r Assistent/in
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorization
Relax	Relaxans
RL	Rote Liste
SGB (V)	(fünftes) Sozialgesetzbuch
Supp	Suppositorien
Susp	Suspension
Tbl	Tablette
TDS	Therapieoptimierungsstudien
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEGF	vascular endothelial growth factor

8. Literaturverzeichnis

1. Amtsblatt der EU (27.12.2006) Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006; Verordnung 1902/2006 über Kinderarzneimittel
2. Amtsblatt der EU (2006) Veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte.
<http://eurlex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ:L:2006:378:SOM:DE:HTML>.
3. Bayerisches Landessozialgericht München (2013) Beschluss vom 8. April 2013 ; Az L5 KR 102/13 B ER
4. Bergander B (2008) Drug Regulatory Affairs, Universität Bonn.
<http://home.arcor.de/janna-schweim/16-Bergander>, gelesen am 01.05.2008
5. BPI Service GmbH, Fachinfo: FSsverzeichnis Deutschland. Frankfurt a. M. (2004) Satz-Rechen-Zentrum: Ausgabe CD (2004/3)
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2006) Verkehrsfähige Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM.
www.bfarm.de/cIn_042/nn_424552/DE/Arzneimittel/statistik/statistik-verkf-am-zustBfArM.html,
gelesen am 12.12.2006
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2016) Aufgabe des BfArM: Genehmigung von klinischen Studien
www.bfarm.de/DE/Buerger/Arzneimittel/Arzneimittelentwicklung;
gelesen am 17.09.2016
8. Bundessozialgericht Urteil vom 18.05.2004, Aktenzeichen: B 1KR 21/02 R
9. Bundesverfassungsgericht - Pressestelle, 16. Dezember 2005, Aktenzeichen: AZ 1 347/98 BvR

10. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Mohr H, Schroder H, Morike K, Schwoerer P, Schwab M, Gleiter Ch, (2002) Off-label prescribing of drugs in the ambulatory care of children and adolescents. Dtsch Med Wochenschr 2002: 2551-2557.
11. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B et al (2000) Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. Arch Dis Child 2000; 83: 502-505
12. Cochrane Collaboration www.cochrane.org
13. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seyberth HW, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J (2000) Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. Brit Med Journal 2000; 320: 79-82
14. Conroy S, McIntyre J, Choonara I (1999) Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80: F142-F144
15. Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB (2013) Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists Journal Clin Oncol 31(9): 9-1134.
16. Deutsches Ärzteblatt (2015) Erstattungsbeitrag für Harvoni vereinbart Jg.112 Heft 37: B1216
17. Deutsches Ärzteblatt (2015) Nuclearmedizin in der Pädiatrie Dosierempfehlungen harmonisiert Jg. 112 Heft 31-32; B 1099
18. Deutsches Ärzteblatt Jg. 112 Heft 13, 27.03.2015: B 474
19. Deutsches Ärzteblatt Jg. 112 Heft 26, 26.06.2015: B 973
20. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (2007) EU-weit sichere Arzneimittel für Kinder, Kommentar von Prof. Dr. Hannsjörg W. Seyberth. <http://www.dgkj.de/arzneimittel.98.html>, gelesen 26.03.2007

21. Dietz P (2003) Kleine vergessene Patienten.
www.netdoktor.de/feature/medikamente_kinder;
gelesen am 12.12.2006
22. DocCheck, <http://news.doccheck.com/de/450/off-label-use-therapie-im-rechtsfreien-raum>;
gelesen am 10.08.2015
23. EbM; deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., www.ebm-netzwerk.de
24. Egberts K, Karwautz A, Plener P.L , Mehler-Wex C, Kölch M, Stingl J et al (2015)
Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Zeitschrift für Kinder- und
Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 43: 21-28
25. EMA (2012) Fragen und Antworten zu Generika. European Medicines Agency
EMA/ 393905/2006 Rev.2; 1-3
26. European Commission (2002) Better medicines for children - proposed regulatory
actions on paediatric medicinal products. Consultation document, 28.02.2002
27. Fachinfoverzeichnis Deutschland. FachInfo: FSsverzeichnis einschließlich EU- Zu-
lassungen, Herausgeber BPI Service GmbH, Ausgabe CD (2004/3)
28. [www.fachinfo.de / suche/ fi/014912](http://www.fachinfo.de/suche/fi/014912);
gelesen am 01.06.2014
29. [www.fachinfo.de / suche/neurocil](http://www.fachinfo.de/suche/neurocil);
gelesen am 01.06.2014
30. [www.fachinfo.de/ suche/mtx](http://www.fachinfo.de/suche/mtx);
gelesen am 01.06.2014
31. Fegert JM, Rotharmel S (2000) Psychisch kranke Kinder und Jugendliche als Wai-
senkinder des Wirtschaftlichkeitsgebots? Praxis Kinderpsychol Kinderpsychiater
2000; 49: 127-132

32. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Pub Law 105-115; USC 355a; 111 Stat 2296, 1997 Nov 21
33. Gassner UM (2004) PUMA ante portas- Kinderarzneimittel vor der Regulierung. PharmaR 2004; 12: 436-446
34. Gassner M (2013) Off-label-Gebrauch: Instrumentalisierung für wirtschaftliche Zwecke. Dtsch Ärztebl 2013; 110(31-32): A-1474 -6
35. Gemeinsamer Bundesausschuss www.g-ba.de; gelesen am 14.12. 2005
36. Gemeinsamer Bundesausschuss www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung; gelesen am 10.10.2017
37. Gota V, Patial P. (2011) Off-Label- Verwendung von Anti -Krebs-Medikamente in Indien: Sein oder nicht sein. J Cancer Res Ther. 2011 Jan -Mar , 7 (1) :9-35
38. Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland (1977) Bundeszentrale für Politische Bildung 1977; Artikel 2, II : 20
39. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M (2002) Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 665-670
40. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of pharmaceuticals for human use (1996) ICH harmonised tripartite Guideline for good clinical practice E6 (R1) Current Step 4 version dated 10 June 1996, <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html>, gelesen am 12.8.2013
41. Jong Geert W 't, Eland Ingo A, Sturkenboom Miriam CJM, van den Anker John N, Stricker Bruno H Ch (2002) A survey of the Use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch childrens' hospital BMJ (British Medical Journal) 2002 1313-1314.
42. Kassenärztliche Vereinigung Hessen www.kvhessen.de/Startseite; gelesen am 31.03.2006

43. Kleinebudde P (2006) Mehr Arzneimittelsicherheit für Kinder.
www.pharmazeutischezeitung.de/index.php?id=535&type=1;
gelesen am 18.12.2006
44. KFD Klinische Forschung Deutschland: Der Ablauf klinischer Studien, www.kfd-online.de/de/patienten/ablauf;
gelesen am 26.03.2007
45. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A (2000) Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 2000; 148: 904-908
46. Konsequenzen der 12. AMG – Novelle für die Durchführung von Investigator Initiated Trial (IIT) unter besonderer Berücksichtigung von Therapieoptimierungsstudien, erstellt von Irene Krämer u. Julia Hannemann – Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie im Auftrag der Alpha-Grundrhythmus „Management klinischer Studien“ der TMF e.V. www.tmf-net.de , Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V.;
gelesen am 14.01.2005
47. Korzilius H (2017) Kinder profitieren von mehr Forschung. Deutsches Ärzteblatt Jg 114 Heft7 17. Februar 2017: B 262-265
48. Langerová P, Vrtal JI, Urbánek K. (2014) Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. Ital J Pediatr. 2014 Feb 4;40(1):12-40
49. Li SF, Lacher B, Crain EF (2000) Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. Pediatr Emerg Care 2000; 16: 394-397
50. Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R (1999) Use of unlicensed and off label drugs in hospital children. Harefuah 1999; 137: 532-534, 591
51. Madlon-Kay DJ, Mosch FS (2000) Liquid medication dosing errors. J Fam Pract 2000; 49: 741-744

52. Maltz LA, Klugman D, Spaeder MC, Wessel DL (2013) Off-Label Drug Use in a Single-Center Pediatric Cardiac Intensive Care Unit *World J Pediatr Congenit Heart Surg* . 2013 Jul; 4 (3): 6-262

53. Marchetti F, Bua J, Ventura A, Notarangelo L, Di Maio S, Migliore G, Bonati M (2007) The awareness among paediatricians of Off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology* 63 Number 1: 81-85.

54. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I (2000) Unlicensed and off label prescription of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501

55. Mintegui RS, Benito FJ, Vasquez RM, Fernandez LA, Gortazar AP, Grau BG (2002) Emergency department visits for poisoning. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 23-29

56. [Mellor JD](#), Van Koeeverden P, Yip SW, Thakerar A, [Kirsas SW](#), [Michael M](#) (2012) Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J*. 2012 Nov; 42(11): 9-1224

57. Mueller H (2009) Die Rechtsproblematik des off-label-use, das Spannungsfeld zwischen Hoffnungs-, Versicherungs- und Werberecht. *Medizin-Recht- Wirtschaft* 2009; 5: 130- 132

58. Mühlbauer B, Jahnsen K, Pichler J, Schoettler P (2009) Off Label- Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter. *Deutsches Ärzteblatt*, 106 (3): 25-31

59. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B (2004) The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug safety* 2004: 1059-1067

60. NeuroTransmitter, Greiner C (2014) Die Fachinformation verständlich, oder verwirrend für den Verordner 2014; 20-25/2015: 28-33

61. NeuroTransmitter, Carl G (2015) Arzneimittelrichtlinie Neuregelungen beachten 2015; 26(3): 26-29

62. Oberlandesgericht Köln: Urteil vom 30.05.1990-27U169/87
63. Oberlandesgericht Köln (1990) Az:27U 169/89 https://www.jurion.de/Urteile/OLG-Koeln/1990-05-30/27-U-169_89;
gelesen am 22.03.2017
64. O'Donnel CP, Stone RJ, Morley CJ (2002) unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002 110: e52, 1-4
65. Oehler K-U, Romanos M, Uzelli-Schwarz O, Dieffenbach R, Vulturius G, Holtmann M, Wewetzer C (2016) Die Psychopharmakologische Off-label-Verordnung in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit psychischen Störungen. *Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* (2016),44(4): 315-317
66. Official Journal of the European Union Regulation (2006) (EC) No 1901/2006 of the european Parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use L378/1-19
67. Official Journal of the European Union Regulation (2014) (EU) No 536/2014 of the european Parliament and of the council of 16.April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC L 158/-76
68. online.rote-liste.de/suche/praep/15955-9 ;
gelesen am 1.6.2014
69. online.rote-liste.de/suche/praep/07162-1 ;
gelesen am 1.6.2014
70. Open-Source initiative homepage <http://opensource.org/>;
gelesen am 11.12.2013
71. Pandolfini C, Bonati M (2005) A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 552-558
72. Pérez Piñeiro R , Ruiz Antorán MB , Avendaño Solá C , Román Riechmann E et al (2013) Results from the 2012-2013 paediatric national survey on off-label drug use

- in children in Spain J. anale de pediatria(Barcelona) 2013 Nov 25. pii: 1695-4033
(13): 6-408
73. PTA Schulze-Frerichs B, Tshorn U (2013) Aktion Datenbanken Juni 2013: 94-95
74. Rabbata S (ed)(2006) Off –Label Use, klare Regelung. In: Deutsches Ärzteblatt B: 940
75. Rahaus D (2015) Die teuerste Pille der Welt In: Stern 15.10.2015 :49-54
76. Rascher W, Mentzer D, Seyberth HW (2006) Änderung der Arzneimittelgesetzgebung in Europa. Monatsschrift Kinderheilkunde 8; 154: 822-824
77. Rascher W (2007) Europäische Gesetzgebung: Regulatorische Ansätze zur Überwindung der Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern.
<http://www.kindergynaekologie.de/html/kora60.html>, gelesen am 18.7.2009
78. Rechtsprechungsjournal,
http://engelings.de/downloads/rechtssprechungsjournal_06.doc,
gelesen am 22.02.2007
79. RoteListe Service GmbH. RL: Arzneimittelverzeichnis Deutschland. Berlin (2004)
Satz-Rechen-Zentrum: Ausgabe CD (2004/3)
80. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL(2008) Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil.Eur J Clin Pharmacol 2008, 64 (11):1111–1118
81. Schirm E, Tobi H, de Jong- van de Berg LTW (2002) Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. BMJ 2002; 324: 1312-1313
82. Schlingensiepen I (2010) Mehr und bessere Arzneien für Kinder- Off-label-use wird zur Ausnahme werden. Ärzte Zeitung 9.2.2010;
www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik ;
gelesen am 28. 6.2013

83. Schulze-Frerichs B, Tshorn U(2013) Aktion Datenbanken. die PTA in der Apotheke 2013,6: 94-95
84. Schwab M, Gleiter CH, Brochhausen C, Seyberth HW (2000) Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie verbessern. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97: C 1404- C 1405
85. Schweim HG, Behles CH, Plate V (2007) Nutzen und Risiken einer Online-Datenbank. Deutsches Ärzteblatt 2007; 12: A 764 – A 765
86. Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R (2002) Probleme der pädiatrischen Pharmakologie und deren internationale Lösungsansätze. Monatsschr Kinderheilkd 2002; 150: 218-225
87. W. Siemens, C. Xander, Meerpohl J, Antes G, Becker G (2014) Drug treatments for pruritus in adult palliative care. Dtsch Ärztebl Int 2014; 111: 863-70
88. Sozialgericht Düsseldorf Urteil vom 02.07.2008, Aktenzeichen S KA 181/07
89. Stegmann B, Wenzel-Seifert K, Haen E, (2013) Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter. Eine Auswertung der KinderAGATE Datenbanken 2010 . Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2013; 41 (2) : 109-119
90. <https://www.stern.de/gesundheit/wie-die-pharmaindustrie-ihre-marktmacht-missbraucht-6510110.html>;
gelesen am 2.3.2017
91. t'Jong GW, Vulto AG et al. (2001) A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. Pediatrics 2001; 108: 1089-1093
92. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I (1998) Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ 1998; 316: 343-345
93. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I (1999) Adverse drug reactions to unlicensed and off label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 1999; 88:965-968

94. Ufer M, Kimland E, Bergman U (2004) Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 147-152
95. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2006) zur Sache 8 – Arzneimittel für Kinder 2008: 21-23
96. VfA/Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2006) 42 Zulassungen in den letzten beiden Jahren.
www.vfa.de/de/forschung/am_entwicklung/amzulassungen_kinder.html, gelesen am 07.12.2006
97. Wimmer S, Neubert A, Rascher W (2015) Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern. *Deutsches Ärzteblatt* Jg 112 Heft 46 13. November 2015: 781-787

9. Tabellenverzeichnis	Seite
Tabelle I Charakteristika der 11 Patienten, deren Krankenakten zur Analyse herangezogen wurden	19
Tabelle II (Beispiel Ausschnitt) patientenbezogene Auswertung	21
Tabelle III Substanzklassen – Altersbeschränkung, patientenunspezifisch	23
Tabelle IV .patientenbezogen – Gründe für Off-Label-Use	26
Tabelle V Substanzklassen – Altersbeschränkung – patientenunabhängig	28
Tabelle VI Patientenbezogene Auswertung der Substanzklassen bezüglich Off-Label-Use	30
Tabelle VII Medikamentenauswertung – patientenunspezifisch	73
Tabelle VIII Wirkstoffauswertung –Patientenbezogen und Label- Auswertung	97

10. Anhang:

Tabelle VII: Medikamente allgemein

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Aciclovir CT Creme, 200 mg Tbl.	Aciclovir	AB/AI Virustatika	Herpes simplex, Herpes genitalis	Tabletten, Salbe	keine Altersbeschränkung	/	nein	RL	2 g Creme: 11,88 €
Acoïn	Tetracain HCL	Lokalanästhetikum	Lokalanästhesie bei ÖGD	Pumpspray	/.	/.	nein	/	20 ml: 12,97 €
Actrapid 40 IE	Humaninsulin	Antidiabetika	Diabetes mellitus	Injektionslg.	Hypoglykämie keine Altersbeschränkung	/	nein	FS	5 Fl. 10 ml: 58,13 €
Adriblastin	Doxorubicin-HCL	Zytostatika	BC, Mamma CA, ALL, AML, NHL	Infusions- u. Injektionslg.	erhöhte Blutungsneigung, schwere KMD, besondere Vorsicht bei Kindern < 2 Jahre	Panzytopenie, isol. Leuko-Thrombozytopenie, Kdr. < 2 J. mit kardiologischen Vorerkrankungen	nein	FS	1 Fl. 10 mg: 45,31 €
Aerius	Desloratadin	Antiallergika	allerg. Rhinitis	Sirup	Kinder < 2 Jahre Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bisher bei dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.	Kinder < 2 Sirup und Kinder < 12 Tabl.	ja	FS, RL	50 ml: 15,58 €
Aknemycin	Erythromycin	Dermatika	Akne	Salbe	/.	/.	nein	/	25 g: 13,05 €
Aldactone	Kaliumcanreonat	Diuretika	Ödeme	Injektionslg.	akutes Nierenversagen, Anurie	/	nein	FS	10 Amp. 10 ml: 32,36 €
Aldactone 100	Spironolacton	Diuretika	Conn-Syndrom. Ödeme, Aszites	Kapseln	nicht für Säuglinge und Kleinkinder: Dosierung nicht geeignet.	/	nein	FS	50 Kps. : 31,98 €,
Aldactone 25	Spironolacton	Diuretika	Conn-Syndrom. Ödeme, Aszites	Dragees	akutes Nierenversagen, Anurie,	Hypotonie	nein	FS	50 Drg.: 15,65 €
Aldactone 50	Spironolacton	Diuretika	Conn-Syndrom. Ödeme, Aszites	Dragees	akutes Nierenversagen, Anurie	Hypotonie	nein	FS	50 Drg. : 21,16 €
Alexan	Cytarabin	Zytostatika	AML, NHL, Blastenschub bei CML... bei Erwachsenen und Kindern	Injektionslg.	KI: Leukopenie- u. Thrombozytopenie nicht maligner Ätiologie	/.	lt. RL frei	FS	10 Fl. 5 ml: 75,84 €
Allopurinol 300 u. 100 ratiopharm	Allopurinol	Gichtmittel	Gicht, Hyperurikämie	Tbl.	300 nicht für Kinder	Tagesdosis beachten	entsprechend	FS+RL	50x100 mg: 10,41

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Alphagan	Brimonidin	Ophtalmika	Absenkung des intraok. Druckes	AT	keine Daten über Kinder, Anwendung wird nicht empfohlen	Neugeborene	ja	/	5 ml: 26,88 €
Ambisome	Amphotericin B	Antimykotika	Mykosen	IJL	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS+RL	1 Fl. 204,15 €
Amphomoral	Amphotericin B	Mund-u-Rachenther.	Th+Prophylaxe intestinaler Hefemykosen	Tbl.Susp. LTbl.	nicht für FG, NG nur mit Vorsicht, sonst keine Altersbeschränkung	/.	entspr. GA	FS	20 Ltbl. 14,98€
Amphotericin B	Amphotericin B	Antimykotika	Organmykosen, gener. Mykosen, Candida mykosen, Aspergillose	Infusionslsg.	Klinische Studien bei Kindern liegen nicht vor	/.	ja	FS	50 mg: 84,75 €
Anästhesin	Benzocain	Antitussiva/Expektorantia	Beschwerden Mund-Rachen-Raum	Tbl.	keine Altersbeschränkung	/.	nein	/.	20 St. 3,54 €
Antra 10 mg	Omeprazol-Hemimagnesium	Magen-Darm-Mittel	Sodbrennen, Refluxösophagitis, Ulcus duodeni	Tbl.	frei bei Refluxösophagitis bei Kdr. ab 1 Jahr	Sgl.+ Kleinkinder bis 1 Jahr,	entspr. GA	FS+RL	15 Tbl. 10 mg: 30,96 €
Antra 20 mg	Omeprazol-Hemimagnesium	Magen-Darm-Mittel	Sodbrennen, Refluxösophagitis, Ulcus duodeni	Tbl.	frei bei Refluxösophagitis bei Kdr. ab 1 Jahr u. KG 20 kg	Sgl.+ Kleinkinder bis 1 Jahr,	entspr. GA	FS+RL	15 Tbl. 20 mg: 38,25 €
Antra mups 40mg+pro infusion	Omeprazol-Hemimagnesium	Magen-Darm-Mittel	Sodbrennen, Refluxösophagitis, Ulcus duodeni	Tbl.+Infusionslsg.	keine Erfahrungen bei Kindern, Antra mups 40: Hinweis in FS, dass es nicht angewendet werden soll!	Keine Erfahrung bei Kindern	ja	/.	15 Tbl. 40 mg: 62,88 €+1 Inf. 17,08€
Aponal	Doxepin-HCL	Trizykl. Antidepressivum	Depression, Angstsyndrome, leichte Entzugssyndrome, Schlafstörungen, funkt. Organbeschwerden	Tbl., Drg. Trpf. Injektionslsg.	bei Kindern <12 J. liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, soll lt. FS nicht verabreicht werden	/.	ja	FS > 12 J.	100 Drg.- 5 mg: 13,58 €
ARA-Cell	Cytarabin	Zytostatika	NHL	IJL	/.	intrathek. Anw.	nein	/.	10x40 mg: 40,74 €
Aredia	Pamidronsäure	Osteoporosemittel	Tumorinduz. Hyperkalzämie	IJL	Kinder	/.	ja	/.	1x15 mg: 69,82 €
Arterenol	Norepinephrin HCL	Antihypotonika	versch. Schockformen	IJL	keine Altersbeschränkung	/.	nein	/.	1x25 ml: 13,22 €
Asparaginase	Asparaginase	Enzym, antineoplastisch	ALL bei E+K, NHL bei K	Injektionslsg.	Pankreatitis	/.	nein	FS	5 Fl. 5000E 328,55 €
AT III	Antithrombin III	Enzyminhibitor, Antikoagulantia	AT III-Mangel, Makro-Mikrothrombose, Thromboembolie-Risiko	Injektionslsg.	allerg. bedingte Thrombozytopenie Typ II auf Heparin	/.	nein	/.	keine Angabe
Augmentan	Amoxicillin 3 H2O, Kaliumclavulanat	AI	bakt. Infektion	Kindersaft	Penicillin-Überempf., für Kinder ab 2 Jahre, FS: sollte nicht bei	lymph. Leukämie	entspr. GA	FS+RL	140 ml: 43,33 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
					lymph.Leukämie ver- abr.werden, da erhöhtes Exantherisiko besteht.				
Augmentan	Amoxicillin 3 H2O, Kaliumclavulanat	AI	bakt. Infektion	Filmtablette	Penicillin-Überempf. Do- sierung nur für Erwachse- ne FS:sollte nicht bei lymph.Leukämie ver- abr.werden, da erhöhtes Exantherisiko besteht.	lymph. Leukämie	ent- spr. GA	./.	10 Filmtabl. : 49,73 €
Augmentan	Amoxicillin 3 H2O, Kaliumclavulanat	AI	bakt. Infektion	Tab	Penicillin-Überempf. Für Kinder ab 6 Jahre, ab 20- 29 kg FS:sollte nicht bei lymph.Leukämie ver- abr.werden, da erhöhtes Exantherisiko besteht.	lymph. Leukämie	ent- spr. GA	FS+RL	10 Tabs: 40,38 €
Augmentan	Amoxicillin 3 H2O, Kaliumclavulanat	AI	bakt. Infektion	Trockensaft	Penicillin-Überempf., für Kinder ab 3 Monate, ab 5,6 kg KG FS:sollte nicht bei lymph.Leukämie ver- abr.werden, da erhöhtes Exantherisiko besteht.	lymph. Leukämie	ent- spr. GA	FS+RL	100 ml: 25,90 €
Augmentan	Amoxicillin 3 H2O, Kaliumclavulanat	AI	bakt. Infektion	Trockensaft forte	Penicillin-Überempf. Für Kinder ab 6 Jahre ab 20 kg KG FS:sollte nicht bei lymph.Leukämie ver- abr.werden, da erhöhtes Exantherisiko besteht.	lymph. Leukämie	ent- spr. GA	FS+RL	100 ml: 41,96 €
Augmentan	Amoxicillin 3 H2O, Kaliumclavulanat	AI	bakt. Infektion	Tropfen	Penicillin-Überempf. Für Kinder ab Geburt, ab 2 kg KG FS:sollte nicht bei lymph.Leukämie ver- abr.werden, da erhöhtes Exantherisiko besteht.	lymph. Leukämie	ent- spr. GA	FS+RL	20 ml: 17,84 €
Augmentan	Amoxicillin 3 H2O, Kaliumclavulanat	AI	bakt. Infektion	Injektionslg.	Penicillin-Überempf. Für Kinder ab Geburt, FS:sollte nicht bei lymph.Leukämie ver- abr.werden, da erhöhtes Exantherisiko besteht.	lymph. Leukämie	nein	FS+RL	10 Amp.275 mg:32,18 €
Aureomycin Salbe	Chlortetracyclin	AI, Dermatika	bak. infiz. Wunden, Verbren- nungen, Pyodermien	Salbe	Überempfindlichkeit	./.	nein	./.	25 g: 16,97 €
Azopt	Brinzolamid	Ophtalmika	erhöhter Augeninnendruck	AT	Pat. < 18 J.	Pat.<18 J.	ja	./.	5 ml: 22,31 €
Babix Inhalat	Eukalyptus,- Fichtennadelöl	Antitussiva	Erkrankungen der oberen Luftwege, Bronchitis, Pseudo- krupp	Inhalat	Asthma bronchiale, Keuchhusten, bei Säug- lingen und Kleinkindern nicht im Bereich des Ge-	./.	nein	./.	5 ml: 3,85 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
					sichts, speziell der Nase auftragen				
Babix Salbe	Zinkoxid, Kamillenöl, Citronenöl	Wundbehandlungsmittel	Windeldermatitis, Hautverletzungen	Salbe	Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe	/.	nein	/.	45 g : 4,70 €
Benuron	Paracetamol	Analgetikum, Antipyretikum	leichte bis mäßige Schmerzen, Fieber	Kapseln	für Kinder ab 6 Jahre	/.	entspre.GA	FS+RL	10 Kps. 1,31 €
Benuron	Paracetamol	Analgetikum, Antipyretikum	leichte bis mäßige Schmerzen, Fieber	Saft	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS+RL	100 ml 3,18 €
Benuron	Paracetamol	Analgetikum, Antipyretikum	leichte bis mäßige Schmerzen, Fieber	Tabletten	für Kinder ab 6 Jahre	/.	entspre.GA	FS+RL	10 Tbl.: 1,31 €
Benuron	Paracetamol	Analgetikum, Antipyretikum	leichte bis mäßige Schmerzen, Fieber	Supp.	75 mg + 125 mg für Säuglinge, 250 mg für Kinder von 1-6 Jahren, 500 mg f. Kdr. Ab 6 Jahre, 1000 mg ab 14 Jahre	/.	entspre.GA	FS+RL	10 Supp. 75 mg: 1,21 €
Bepanthen IJL	Dexpanthenol	motilitätsfördernde Mittel	Darmatonie	IJL	/.	/.	nein	RL	kein Preis in RL
Bepanthen Salbe	Dexpanthenol	Wundbehandlungsmittel	Adjuvans bei Haut- und Schleimhautläsionen	Salbe	/.	/.	nein	FS+RL	20 g : 3,36 €
Beriglobin	Protein v.Mensch	Sera	Antikörpermangel	IJL	/.	/.	nein	/.	1x2 ml:21,60 €
Bifiteral Pulver	Lactulose	Laxantia	Obstipation, Prophylaxe und Therapie	Pulver	Ileus, für Kinder geeignet, jedoch keine Altersangabe in FS	/.	nein	FS+RL	200 g : 8,50 €
Bifiteral Sirup	Lactulose	Laxantia	Obstipation, Prophylaxe und Therapie	Sirup	Ileus, für Kinder geeignet, jedoch keine Altersangabe in FS	/.	nein	FS+RL	200ml : 5,00 €
Bronchoretard jr. 100	Theophyllin H2O frei	Bronchospasmolytikum	Asthma bronchiale usw.	Kapseln	nicht für Kinder < 1 Jahr	/.	entspre.GA	FS+RL	100 Kapseln: 18,55 €
Budiar	Budesonid	Broncholytika	Asthma	Inhalationslsg.	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS+RL	1x 30,38 €
Buscopan	Butylscopolaminium-bromid	Spasmolytikum	spast. Abdominalbeschwerden	Dragees	für Kinder ab 6 Jahre	/.	entspre.GA	FS+RL	20 Drg. 5,97 €
Buscopan	Butylscopolaminium-bromid	Spasmolytikum	spast. Abdominalbeschwerden	Infusionen	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS+RL	5 Amp.10 ml:25,13 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Buscopan	Butylscopolaminium-bromid	Spasmolytikum	spast. Abdominalbeschwerden	Supp.	für Schulkinder frei	/.	entspre.GA	FS+RL	10 Supp.7,35 €
Buscopan plus	Butylscopolaminium-bromid	Spasmolytikum	spast. Abdominalbeschwerden	Zäpfchen	Kinder, Dosierung lt. FS ab 12 J.	/.	ja	FS ab 12 J.	5 Z.:6,86 €
Buscopan plus	Butylscopolaminium-bromid	Spasmolytikum	spast. Abdominalbeschwerden	Tabletten	Kinder, Dosierung lt. FS ab 12 J.	/.	ja	FS ab 12 J.	20 Tbl.:8,85 €
Carboplatin Hexal	Carboplatin	Zytostatika	Ovarialca, BC, Karzinome im Kopf-Hals-Bereich	I/L	Kinder	/.	ja	/.	1x50 mg 55,69 €
Cecenu	Lomustin	Zytostatika	M.Hodgkin, Tumore d.ZNS	Kapseln	schwere KMD	/.	nein	/.	20 Kaps.362,12 €
Cefotaxim ratiopharm	Cefotaxim natrium	AB/AI	Infektionen	I/L	sollte nicht bei Kindern < 1J. angewendet werden.	/.	nein	FS+RL	5x0,524 g:36,26 €
Cellcept	Mycophenolatmofetil	Immunsuppressiva	Prophylaxe der Transplantatabstossung bei Herz-Nieren u.Lebertrans.	Tbl.	Nieren ab 2 Jahre, Herz und Leber keine Daten	siehe GA	entspr.	FS+RL	50 Tbl. 179,06 €
Cellcrstin	Vincristinsulfat	Zytostatika	Hodgkin, NHL, BC, MCA, Sarkome	Injektionsl.	intrathekale Applikation verboten,keine Altersbegrenzung	/.	nein	RL	1 mg: 27,58 €
Cephaclo	Cefaclor 1 H2O	Antibiotika	Infektionen	Kapseln + Trockensaft	nicht für FG, Dosierung lt. FS	/.	nein	FS	10 Kps. 16,01 €, 100 ml TS:14,42 €
Cephaclo	Cefaclor 1 H2O	Antibiotika	Infektionen	BrauseTbl.	250/500 nicht für FG, 1000 nicht für Kinder <10 J.Dosierung lt. FS vornehmen	/.	entspre.GA	FS	10 Tbl. 250 mg 16,01 €
Cephoral	Cefixim 3 H2O	AB/AI	Infektionen	Tbl.	/.	/.	nein	FS+RL	10x200 mg: 38,14 €
Certomycin	Netilmicinsulfat	Antibiotika	Infektionen	Injektionsl.	NG und unreife FG dürfen nur mit 15/50 behandelt werden!!	FG + NG, Dosierung vorhanden	nein	FS+RL	5 Amp.15 mg:17,20 €
Ciprobay	Ciprofloxacin HCL 1 H2O	Antibiotika	Infektionen	Saft,Tbl.Inf.	für Kdr. ab 5-17 Jahre wenn keine Alternative besteht und nur für akute Infektionen durch P. aeruginosa bei Cys. Fibrose	/.	entspre.GA	FS+RL	14 Tbl. 250: 42,78 €
Cisplatin medac	Cisplatin	Zytostatika	Osteosarkom, Hodentumor	I/L	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS	10 mg:19,23 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Claforan	Cefotixin-Na.	AB/AI chem. Def.	Infektionen	Infusion	KI bei Asthma und Allergien	/.	nein	FS+RL	5 Fl. 5 g: 38,05 €
Clont 400	Metronidazol	Antibiotika	Infektionen	Tbl.	keine Altersangabe bei Kindern	Störung der Blutbildung, Erkrankungen des ZNS, PNS	nein	RL	20 Tbl. 15,76€
Codein-Saft	Codeinphosphat 1/2 H2O	Antitussiva	Reizhusten	Saft	nicht für Kinder < 1 Jahr, für Kinder im 2. LJ liegen keine Dosierungsempf. Vor	Kinder < 1 Jahr	entsp. re. GA	FS+RL	100ml : 11,32 €
Codipront mono	Codein-Polysulfonat	Antitussiva	Reizhusten	Tropfen	nicht für Kdr.<1 Jahr, für Kdr. Im 2 Lj. Keine Dosisempfehlung vorhanden.	Kinder < 1 Jahr	entsp. re. GA	FS+RL	15 g : 12,54 €
Colistin Inh.	Colistimethat-Na.	AB/AI	Atemwegsinf. durch PA bei Cys.Fibrose	Inhalat	Dosierung erst ab 12 Jahren angegeben, sonst keine Angaben bzgl. Kindern	/.	entsp. re. GA	RL	10 Fl. 46,05 €
ColistinTabl.	Colistinsulfat	AB/AI	selek. Darmdekontamination	Tbl.	nicht für NG;FG, aufgrund der Darreichungsform auch nicht für Sgl. und Kleinkinder	/.	entsp. re. GA	FS+RL	20 Tbl. 31,80 €
Cymeven	Ganciclovir+Ganciclovir-Natrium	Herpesmittel	lebens-und augenlichtbedrohende Infektionen mit CMV bei Pat. mit erworbener Immunschwäche	Kapseln und Infusion	nicht für Kdr. und Jugendliche < 18 Jahre lt. RL, lt. FS sollte Vorsicht geboten sein, nur bei pos.Nutzen-Risiko-Verhältnis	/.	ja	/.	90 Kps. 838,12 €
Daktar Gel	Miconazol	Antimykotikum	Mykosen,	Gel	keine Altersbeschränkung	/.	nein	/.	20 g: 13,11 €
Daunoblastin	Daunorubicin-HCL	Zytost.wirksames AB	ALL, AML bei K+E	Injek.lsg.	schwere KMD, keine Altersbeschränkung	Panzytopenie,isol. Leuko,-Thrombozytopenie	nein	FS	20 mg 31,74 €
Decortin H	Prednisolon	Glucocorticoid	Rheuma, Lungen-Bronchialkrankheiten, Infektionskrankheiten.....	Tbl.	keine Altersbeschränkung, jedoch sollte bei Kindern die Therapie alternierend oder intermittierend erfolgen.	/.	nein	FS	20 Tbl. 1 mg: 9,86 €
Dexa-Gentamycin	Dexamethason, Gentamicinsulfat	Ophtalmika	Inf. des vorderen Augenabschnittes	AT	keine Altersbeschränkung	/.	nein	/.	5 ml:13,15 €
Dexapos AT	Dexamethason	Ophtalmika	Allerg. Konjunktivitis	AT	keine Altersbeschränkung	/.	nein	/.	5 ml:12,06 €
Diarönt mono	Colistinsulfat	AB/AI	selektive Darmdekontaminatin nach Infektion des Verdauungstraktes	Tbl. und TS	nicht für FG u. NG erst ab 1 LM.	/.	entsp. re.GA	RL	10 Tbl. 22,52 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Diazepam Lipuro	Diazepam	Benzodiazepin-Derivat	Prämed. Tetanus, Angst, Unruhe	Emulsion zur Injek.	Kinder+Jugendliche Ausnahme Prämedikation, Krampfanfall, Status epilep. lt. FS nur bei zwingender Indikation	Kinder b.zum 6. LM nur bei zwingender Indikation	nein	FS+RL	10 Amp. 21,97 €
Diazepam ratiopharm	Diazepam	Psychopharmaka	Spannungs-, Erregungszustände, Prämed,	Tbl.	Kinder+Jugendliche Ausnahme Prämedikation, Krampfanfall, Status epilep. lt. FS nur bei zwingender Indikation	/.	entspr. GA	/.	10 Tbl.2 mg: 9,60 €
Diflucan	Fluconazol	Antimykotikum	Mykosen	Kapseln, Saft, Inf.lsg.	lt RL:Kdr. <1 LJ keine Kapseln und Inf.lsg. FS: generell Kinder unter 16 Jahren nur wenn Alternative fehlt.	Kdr.< 16, nur wenn therp. Alternative fehlt.	entspre.GA	FS	150 ml Saft: 72,45 €
Dolantin	Petidin-HCL	Analgetika/Opioid	Starke Schmerzen	Injek.lsg., Tropfen, Supp	GA lt. RL: < 1 Jahr, FS: < 1 Jahr, lt. FS < 16 sollte es nicht angewendet werden. FS keine Erfahrung von ljl+Supp bei <16 J.	/.	entspre.GA	FS+RL	20 ml Trpf. 18,14 €
Dopamin ratiopharm	Dopamin-HCL	Antihypotonika	Schock, Hypotension, drohendes Nierenversagen	Infus.lsg.	keine Erfahrung bei Kindern, keine Empfehlung des Herstellers lt. FS, keine GA lt. RL	Keine Erfahrung bei Kindern	ja	/.	5 Amp. 5 ml: 14,15 €
Dorithricin	Tyrothricin Benzol	Mund-Rachen-Therapeutika	Halsschmerzen	Ltbl.	Sgl.Kleinkinder lt. RL+FS	/.	entspr.	/.	20 Ltbl.5,15 €
Dormicum	Midazolammaleat	Benzodiazepin	Analgosedierung, Prämed.	Tbl.	nicht für Kinder nur lt. FS	/.	ja	FS+RL	20 Tbl. 21,97 €
Dormicum	Midazolam - HCL	Benzodiazepin	Analgosedierung, Prämed.	Infus.lsg.	IJL: FG+NG bis 4. LM Einschränkung in der Anwendung: Analgosedierung < 6 LM nicht empfohlen	/.	entspre.GA	FS+RL	1 ml = 5 mg : 3,16 €
Doxo-Cell	Doxorubicin-HCL	Zytostatika	Remissionsinduk.bei ALL, AML	IJL	schwere KMD, erhöhte Blutungsneigung	/.	entspr. FS	/.	10 mg 45,31 €
Doxorubicin NC	Doxorubicin-HCL	Zytostatika	BC, AML, ALL, Magenca, Osteosarkom	Infus.lsg.	keine Altersbeschränkung, jedoch bei Kindern < 2 LJ besonders vorsichtig sein	Panzytopenie,isol. Leuko,- Thrombozytopenie	nein	/.	10 mg : 34,96 €
Dulcolax	Bisacodyl	Laxans	Obstipation	Dragees	nicht für Kinder < 2 Jahre	/.	entspre.GA	FS	10 Drg. 2,15 €
Dulcolax	Bisacodyl	Laxans	Obstipation	Supp.	nicht für Kinder < 2 Jahre	/.	entspre.GA	FS	6 Supp.: 4,58 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Dulcolax	Bisacodyl	Laxans	Obstipation	Tropfen	nicht für Kinder < 4 Jahre lt. FS	Kinder < 4 J.	entspre. GA	FS+RL	15 ml: 6,28 €
Durogesic	Fentanyl	Analgetika	Schmerzen	Pflaster	Kinder < 12 J. nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung	Kinder < 12 J.	entspr.	/.	5 Pfl. 25µg/h61, 56 €
Ecolicin	Erythromycin	Ophtalmika	Infektionen	AT	/.	/.	nein	/.	5 ml: 13,48 €
Effortil	Etilefrin-HCL	Antihypotonika	Parenteral: HerzKreislaufversagen, oral: Schwindel, Hypotonie, Müdigkeit	Tbl.	Tabletten für Kinder ab 2 J. frei	/.	entspr. GA	FS+RL	20 Tbl. 5,19 €
Effortil	Etilefrin-HCL	Antihypotonika	Parenteral: HerzKreislaufversagen, oral: Schwindel, Hypotonie, Müdigkeit	Kapseln	Kapseln für K. über 6 Jahren frei	/.	entspr. GA	RL	20 Kps. 6,70 €
Effortil	Etilefrin-HCL	Antihypotonika	Parenteral: HerzKreislaufversagen, oral: Schwindel, Hypotonie, Müdigkeit	Tropfen	Tropfen für Kinder < 2 Jahre frei	/.	entspr. GA	RL	15 ml: 5,19 €
Effortil	Etilefrin-HCL	Antihypotonika	Parenteral: HerzKreislaufversagen, oral: Schwindel, Hypotonie, Müdigkeit	Injektionsls.	ab Säuglingsalter geeignet	/.	entspr. GA	RL	5 Amp. à 1 ml: 3,54 €
Elobact	Cefuroximaxetil	AB	Infektionen	Tabl.	für Kinder ab 5 Jahre lt. FS, lt. RL keine Altersbeschränkung	bis 12 LJ. bei Frühstadium der L. Borreliose keine Erfahrung	entspr. GA	FS+RL	12 Tbl. 29,81 €
Elobact	Cefuroximaxetil	AB	Infektionen	Dosierbrief	ab 3 Monate geeignet	< 3 Monate + s. Tabletten	entspr. GA	FS+RL	12 DB: 30,17 €
Elobact	Cefuroximaxetil	AB	Infektionen	Trockensaft	ab 3 Monate geeignet	< 3 Monate + s. Tabletten	entspr. GA	FS+RL	kein Preis in RL
Endobulin	Igg vom Mensch	Immunglobulin	Immundefekte	Infusions- und Injektionslg.	nein	/.	nein	FS	kein Preis in RL
Endoxan	Cyclophosphamid 1 H2O	Zytostase	ALL, AML, M.Hodgkin, BC, Mca	Drg.Inf.lsg.	keine Altersbegrenzung	/.	nein	FS+RL	50 Drg. 29,77€, 10 Fl. 100 mg: 36,33 €
Engerix-B-Kinder	Hep.B-Antigen	Einzelimpfstoff	Aktive Immunisierung für Kinder bis 15 Jahre	Injektionsls.	keine Altersbegrenzung	/.	nein	FS+RL	1 Fertigspritze: 42,89 €
Epidropal 300	Allopurinol	Gichtmittel	Hyperurikämie	Tabletten	nicht für Kinder geeignet lt. FS+RL zu hohe Dosis	Tagesdosis beachten	ja	/.	100 Tbl. 16,01 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/Einheit
Erythrocin 500 neo	Erythromycin	AB	Infektionen	Tbl.+Infsg.	Tbl. ab 14 Jahren zugelassen, für i.v. Darreichung keine Dosis+Altersangaben	./.	entspr. GA	RL	1 Fl. 0,5 g i.v. 21,76 € und 24 Tbl. 16,46 €
Erythromycin acis 500 mg	Erythromycin	AB	Infektionen	Tabletten	Dosierung lt. RL für Kinder ab 8 Jahre. Sonst kein Hinweis bzgl. Alter	./.	entspr. GA	RL	10 Tbl. 12,54 €
Erythromycin i.v. 1 g curasan	Erythromycin	AB	Infektionen	Infusionsls.	Dosierung lt. RL ab Säuglingsalter.	./.	nein	RL	1 Fl.=1000 mg: 14,30 €
Erythromycin ratiopharm	Erythromycinbase	AB	Infektionen	Tbl.+Granulat	500 Tbl. + 500 DB ab 8 Jahren bzw. 30 kg KG und 1000 DB ab 14 Jahren bzw. 50 kg KG lt. RL+FS	Säugl.+Kleinkinder	entspr. GA	FS+RL	10 Btl. 500 mg: 12,56 € 12 Btl. 1000 mg: 17,01 € 10 Ftbl. 12,46 €
Erythromycin stada	Erythromycin	AB	Infektionen	Tbl.+Granulat+TS	RL+FS: Tbl. ab 8 Jahre ab 30 kg KG, Granulat ab 14 Jahre über 50 kg KG, TS ab Säuglingsalter, TS nicht in FS!	./.	entspr. GA	RL	10 Tbl. 12,46 € 10 Btl.: 17,01 € 100 ml: 13,07 €
Erythromycin Wolff	Erythromycin	AB	Infektionen	FTbl, Granulat (Saft)	Filmtabletten : über 8 Jahren ab 30 kg KG, Saft ab Säuglingsalter	./.	entspr. GA	FS+RL	10 Tbl. 12,56 € und 100 ml: 13,07 €
Erythromycin AL 500	Erythromycin	AB	Infektionen	Tabletten	Dos. für Kinder ab 8 Jahre, sonst kein Hinweis auf Altersbegr.	./.	entspr. GA	RL	20 Tbl. 14,95 €
Esidrix	Hydrochlorothiazid	Diuretika	Ödeme	Tbl.	./.	./.	nein	./.	20 Tbl. 12,69 €
Etoposid	Etoposid	Zytostatika	BC, M.Hodgkin, NHL	IJL	i.th. Gabe, KMD, Kinder < 3 J. lt. Warnhinweis	./.	entspr. GA	./.	1x 50 mg: 30,47 €
Euphyllong 200 i.v.	Theophyllin	Broncholytika, Antiasthmatica	Atemnot	Inf.lsg.	lt. Anwendungsbeschränkung nicht für Kinder < 1 Jahr, lt. FS in Ausnahmefällen doch für Kinder < 1 Jahr.	Kinder < 1 J.	entspr. GA	FS+RLab6. LM	5 Amp. 10 ml à 200 mg: 12,42 €
Fentanyl Braun	Fentanyl dihydrogencitrat	Narkosemittel, Opioid	Prämedikation, Schmerzbehandlung, Narkose	Injektionsls.	Dosierung ab 2 Jahre lt. FS, sonst kein Hinweis bzgl. Alter	Kinder < 1 Jahr	entspr. GA	FS	Preis auf Anfrage

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Fentanyl Curamed	Fentanylcitrat	Narkosemittel, Opioid	Prämedikation, Schmerzbehandlung, Narkose	Injektionsls.	lt. FS ist bei Kindern <1Jahr die GA relativ, Dosierung ab 2 Jahre	Kinder < 1 Jahr	entspre.GA	FS+RL	10 Amp.0,1: 17,75 €
Fentanyl Delta Select	Fentanylcitrat	Narkosemittel, Opioid	Prämedikation, Schmerzbehandlung, Narkose	Injektionsls.	./.	Kinder < 1 Jahr	entspre.GA	./.	5 Amp.2 ml:14,23 €
Fentanyl Hexal	Fentanyldihydrogencitrat	Narkosemittel, Opioid	Prämedikation, Schmerzbehandlung, Narkose	Injektionsls.	./.	Kinder < 1 Jahr	entspre.GA	./.	10 Amp.0,1 mg:17,69 €
Fentanyl ratiopharm	Fentanyldihydrogencitrat	Narkosemittel, Opioid	Prämedikation, Schmerzbehandlung, Narkose	Injektionsls.	Dosierungsempfehlung erst ab 2 Jahre in FS	NG	entspre.GA	FS ab 2 J.	5 Amp. 2 ml: 15,28 €
Floxal AT	Ofloxacin	Ophtalmika/Gyrasehemmer	Infektion des vorderen Augenabschnittes	Augentropfen	keine	./.	nein	./.	5 ml: 13,48 €
Fluimucil Antidot	Acetylcystein	Antidota	Antidot bei Vergiftungen mit Paracetamol, Acylnitril, Methacrylnitril, Methylbromid	Injektionsls.	i.v. bei Kindern < 1 Jahr nur bei lebensnotwendiger Indikation und stationär, bei Kindern < 6 Jahre orale Form der parenteralen vorziehen.	./.	entsprGA	./.	1 Fl. 32,06 €
Fortecortin	Dexamethason	Corticoide	Hirnödem, Asthmaanfall,Erbrechen n. Chemo	Tabletten 0,5, 2, 4, 8 mg	Überempfindlichkeit, keine Altersbeschränkung	./.	nein	FS ab 2 J.	20 Tbl. 0,5 12,06 €
Fortecortin	Dexamethason-dihydrogenphosphat- Dinatrium	Corticoide	Hirnödem, Asthmaanfall,Erbrechen n. Chemo	Injektionslösung,4, 8, 40, 100 mg	keine Altersbeschränkung, Dosierung in RL+ FS ab 2 J.	./.	nein	FS+RL	1 Amp. 40 mg:26,63 €
Gastrografin	Natriumamidotrizoat, Amidotrizoesäure, Megluminsalz	Diagnostika, orale jodhaltige KM	Darstellung des Magen-Darm-Traktes	Lösung	Bei Säuglingen, NG, Kindern nicht unverdünnt anwenden	./.	nein	FS	1 FL.:100 ml: 22,77 €
Gentamicin ratiopharm	Gentamicin-Sulfat	AB/AI	Infektionen	IJL	keine Altersbeschränkung	./.	nein	FS+RL	5x40 mg:19,48 €
HB-Vax	Hep.B-Virus Oberflächen-Antigen	Sera, Einzelimpfstoff	Impfung	Injektionsls.	HB-Vax pro 5 Mikrogramm: keine Altersbeschränkung, 10 Mikrogramm: ab 16 Jahre, 40 Mikrogramm nur für Erwachsene.	./.	entspre.GA	FS+RL	1 Fl.:5 Mikrogramm:41,78 €
Hexobion	Vitamin B6	Vitamine	Neuropathien	Dragees	Allergie	./.	nein	FS	20 Dragees 3,70 €
Holoxan	Ifosfamid	Zytostatika	BC, Mammacarcin, Ovarialcarcin, Hodentumor, maligne Lymphome, Osteosarkom	Injektionsls.	Dosierung nur für Erwachsene angegeben	./.	entspre.GA	./.	1x 2 g: 82,10 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Hycamtin	Topotecan-HCL	Zytostatika	metats.Ovarialca.	Infusionsls.	Keine Angaben bzgl. Kindern	/.	entspre.GA	/.	1 mg: 112,45 €
Hydrocortison jenapharm	Hydrocortison	Corticoide	M.Addison,Adrenogeni.Synd.	Tbl.	/.	/.	nein	/.	20 Tbl. 16,87 €
Ibuprofen 200 CT	Ibuprofen	Analgetika, Antirheumatika	leichte, mäßige Schmerzen, Fieber	Tabletten	RL: ab 10 Jahre freigegeben, FS GA:<6 Jahre	Kinder	entsprech.GA	FS+RL	10 Tb. 1,80 €
Isotodex	Dexamethason	Ophtalmika	Augenerkrankungen	AT	FS:Kinder	/.	ja	/.	5 ml:14,34 €
Imbun	Ibuprofen-Lysin	Analgetika	Schmerzen, Fieber	Tbl.	FS: Kdr.< 10 J.	Kinder	entsp. FS	FS+RL	20x500 mg:11,95 €
Imbun supp.	Ibuprofen-Lysin	Analgetika, Antirheumatika	leichte, mäßige Schmerzen, Fieber	Supp.	lt FS+ RL: ab 12 Jahre/40 kg KG frei	Kinder	entsprech. h. GA	FS+RL	10 Supp.13, 14 €
Imodium	Loperamid	Magen-Darm-Mittel	akute+chron.Diarrhoen	Lösung+Kapseln	Kapseln nicht f.Kdr. < 8.Lösung nicht für Kinder <2 Jahre lt. RL+FS	Kinder zw. 2 + 12 J.	entsprech. h. GA	RL ab 8 J.FS ab 2 J.	10 Kps.11,55 €
Imodium akut	Loperamid-HCL	Magen-Darm-Mittel	akute+chron.Diarrhoen	Kapseln/Plättchen	RL ab 8 J. Dos. ab 12 J.	Kinder zw. 2 + 12 J.	entsprech. h. GA	RL	6 Kps. 4,18€
Imodium akut plus	Loperamid-HCL+Simeticon	Magen-Darm-Mittel	akute+chron.Diarrhoen	Ktbl.	für Kinder über 12 Jahre frei	Kinder zw. 2 + 12 J.	entsprech. h. GA	RL	6 Ktbl. 4,85 €
Imodium lingual	Loperamid-HCL	Magen-Darm-Mittel	akute+chron.Diarrhoen	Plättchen	für Kinder über 8 Jahren frei	Kinder zw. 2 + 12 J.	entsprech. h. GA	FS+RL	10 Pl. 11,55 €
Importal	Lactitol 1 H2O	Laxantien	Obstipation, hep.Enzephalopathie	Pulver	für Kinder ab 10 kg KG frei (lt. Dosierungstabelle)	/.	entsprech. h. GA	FS+RL	50 Btl. à 10 g:23,85 €
Inzolen	E-lyten+Spurenele.	E-lyte-Konzentrat	Substitution	Infusionsls.	keine Altersbeschränkung	/.	nein	/.	5 Amp. 15,54 €
IPV-Merieux	inaktivierte Polioviren	Sera/Impfstoffe	Aktive Immun.gegen Poliomyelitis	Suspension zur s.c. oder i.m. Injektion	ab dem vollendeten 2. Lebensmonat	/.	entsprech. h. GA	FS+RL	1 Fertig-spritze:21,24€
IPV-Virelon	inaktiviertes Poliomyelitis-Virus	Sera/Impfstoffe	Aktive Immun.gegen Poliomyelitis	Suspension zur s.c. oder i.m. Injektion	ab 3. Lebensmonat	/.	entsprech. h. GA	FS+RL	Preis auf Anfrage
Irenat	Natriumperchlorat	Schilddrüsentherapeutika	Hyperthyreose	Trpf.	keine Altersbeschränkung Dosierung ab 6	/.	entspr.	FS	40 ml:16,43 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/Einheit
Isocillin	Phenoxymethylpenicillin-Kalium	AB/AI	Infektionen	Tbl.	./.	./.	nein	FS+RL	10 Tbl. 11,81 €
Ixoten	Trofosfamid	Zytostatika	CLL, CML, Lymphosarkom, lymphoretikuläre Tumore	Tbl	keine Altersbeschränkung	./.	nein	./.	50 Tbl. 167,35
Kalinor Brause	Kaliumhydrogencarbonat, Citronensäure, Kaliumcitrat	Mineralstoffpräparate	Substitution	Brausetbl.	keine Altersbeschränkung	./.	nein	./.	15 Btbl.: 7,40 €
Kaoprompt H	Kaolin+Pektin	Magen-Darm-Mittel, Antidiarrhoika	Durchfallerkrankungen	Suspension	keine Altersbeschränkung	./.	nein	RL, FSab 1 J.	180 ml: 9,45 €
Kepinol	Trimethoprim + Sulfamethaxazol	AB/AI	Infektionen durch Cotrimaxazol-empfl. Erreger	Tbl.+Suspension	path.BB-Veränderung, nicht für FG, Ng.< 5 Wochen, NG mit Hyperbilirubinämie oder G6PDM, ansonsten Dosierungsanleitung ab 3 LM.	NG < 5 Wochen	entsprechend h.GA	FS+RL	100 ml Suspension für Kinder: 11,79 €
Ketanest	Esketamin-HCL	Narkosemittel/Ketamin	Einleitung+Durchführung von Anästhesien	Injektionsls.	HI oder instabile AP vor 6 Monaten, Hirndruck, Glaukom, Eingriffe der oberen Luftwege, RR hoch, keine Altersbeschränkung	./.	nein	./.	keine Angaben
Klacid	Clarithromycin	AB	Infektionen	Tbl., Pulver, Infusion, Saft	Tbl. Granulat, Infusion ab 12 Jahre, Saft für FG, NG frei, Saft forte ab 2 Jahre frei	./.	entsprechend h.GA	FS+RL	10 Tbl. 29,24 €
Konakion	Phytomenadion	Antihämorrhagika	Prophylaxe, Vit.K-Mangelblutung	Lösung	Konakion 10 mg nicht für NG	./.	nein	FS+RL	2 Amp. je 1 mg: 3,16 €
Lanitop	Metildigoxin 0,5 Aceton	Kardiaka	Manifeste chron. Herzinsuff., TAA bei VH-Flimmern/Flattern	Tbl. Liquidum	Kammerflimmern, keine Altersbeschränkung	./.	nein	FS	100 Tbl. 12,88 €
Lasix 40	Furosemid	Diuretika	Ödeme, Aszites, Lungenödem	Tbl.	Kinder im allgemeinen: 1-2 mg Furosemid pro kg KG/d höchstens jedoch 40 mg/D nicht zugelassen für FG mit Atemnotsyndrom	./.	entsprechend h.GA	FS+RL	20 Tbl. 10,70 €
Lasix	Furosemid	Diuretika	Ödeme	I/L	keine Altersbeschränkung jedoch bis 15 J. nur in Ausnahmefällen	./.	nein	FS+RL	4 Amp. 10,78 €
Lasix 250 mg iv	Furosemid-Natrium	Diuretika	Ödeme, Aszites, Lungenödem	Infusionsls.	bei Lasix 250 mg Infusionsls. steht bei Kindern und Jugendliche <15 Jahren parenteral nur ausnahmsweise	./.	entsprechend h.GA	FS	4 Amp. 25 ml.: 25,65 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/Einheit
Lefax	Simeticon	Magen-Darm-Mittel	Meteorismus	Ktbl., Susp.	Ktbl. für Kinder ab 6 Jahre, Ktbl. extra für Jugendliche, Suspension für Säuglinge zugelassen.	/.	nein	FS+RL	Liquid 50ml: 7,60 €
Luminal	Phenobarbital-Natrium	Hypnotika	Epilepsie, Status epile., Grand-Mal	Tbl., Injektionslsg.	GA: hyperkinetisches Syndrom	/.	nein	FS+RL	50 Tbl. 17,55 €
Maaloxan	Magnesium-Hydroxid,	Antacida	Sodbrennen	Suspension	ab 12 Jahre frei, lt. FS lt. RL keine Altersbeschränkung	/.	entspre. FS	/.	250 ml: 12, 95 €
Maaloxan Kau-tabletten	Magnesium-Hydroxid,	Antacida	Sodbrennen	Tabletten	Dosierung nur für Erwachsene	/.	?	/.	20 Ktbl. 5,85 €
Maaloxan soft tabs	Magnesium-Hydroxid,	Antacida	Sodbrennen	K-Tbl.	ab 12 Jahre frei lt. RL und FS	/.	entspre. FS	/.	20 Stück: 6,00 €
Magnesium-Verla	Magnesium	Mineralstoffe	Substitution	Dragees	Altersbeschränkung geht nicht hervor	/.	nein	RL	50 Drgl. 4,25 €
Magnesium-Verla	Magnesium	Mineralstoffe	Substitution	KTbl.	lt. Dosierung ab 6 Jahre	/.	entspre. FS	RL	20 Ktbl. 4,30 €
Magnesium-Verla	Magnesium	Mineralstoffe	Substitution	Konzentrat	lt. Dosierung für Kinder unter 4 Jahre, jedoch keine genaue Angaben ab welchem Alter!!	/.	entspre. FS	RL	20 Btl. 4,30 €
Mannit	Mannitol	Osmotherapeutika	Ödemausschwemmung	Infusionslsg.	/.	/.	nein	/.	1x500 ml: 17,21 €
MCP ratiop.	Metoclopramid	Magen-Darm-Mittel	Übelkeit+Erbrechen	TropfenIJL	FS: zw. 2+14 Jahren nur bei strenger Indikation, lt. GA in RL Kinder unter 2 J.	Kinder <14 J.	entspr.	FS+RL nur f. Jugendl.	30 ml: 10,56 €
Medilet	Lactulose	Laxantia	Obstipation	Tbl.	/.	/.	nein	FS+RL	50 Tbl. 9 €
Metronidazol fresenius	Gentamicin-Sulfat	AB/AI	Infektionen	IJL	rel. GA in FS: Störung der Blutbildung	Störung der Blutbildung lt. RL	nein	FS+RL	kein Preis in RL
Meropenem	Meropenem 3 H2O	AB/AI	Schwere Infektionen	Infusionslsg.	lt. RL ab 3 Lebensmonat	/.	entspre. FS	FS+RL	keine Angabe
MMR-VAX	abgeschwächte Mumps-Masern-Röteln-Virus	Impfstoff-Kombination	Impfung	Injektionslsg.	Leukämie, ab 12. LM zugelassen	/.	entspre. FS	RL+FS	1 Impfdosis 42,36 €
Morphin Merck	Morphin	Analgetika	Starke bis stärkste Schmerzen	IJL	rel. Ki lt. FS Kdr. < 1 J. sonst keine Altersbeschränkung	Kinder <1J.	nein	FS+RL	10x10 mg 19,73 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
MSI	Morphin-Sulfat	Analgetika	Starke bis stärkste Schmerzen	IJL	rel. Ki lt. FS Kdr. < 1 J. sonst keine Altersbeschränkung lt. RL oder FS	Kinder<1 J.	nein	FS+RL	10x10 mg:20,32 €
MST 20/30/60/100/200 Retardgranulat	Morphin	Analgetika/Morphin	Starke bis stärkste Schmerzen	Lösung zum Trinken	rel. Ki lt. FS < 1 Jahr , für eine Anwendung bei Kindern liegen keine Erkenntnisse vor, lt. RL keine Altersbeschränkung	Kinder <1 J.	entspre. FS	./.	20 Btl.,20 mg : 37,36 €
MTX	Methotrexat-Dinatrium	Zytostatika	BC, ALL, Mamma Ca, Cervix Ca, NHL, Osteosarkom	Infusionsls.+ Tabletten	Erkrankung des blutbild. Systems,insulinpf.DM, eingeschränkte Lungenfunktion	Kinder	entspr.		5 mg: 12,79 €
Mucosolvan	Ambroxol-HCL	Antitussiva/Expektorantia	Sekrolyt.Therapie bei bronchopulmunalen Erkrankungen	Kindersaft	ab Geburt frei	./.	nein	FS+RL	100 ml: 2,63 €
Mucosolvan	Ambroxol-HCL	Antitussiva/Expektorantia	Sekrolyt.Therapie bei bronchopulmunalen Erkrankungen	Inhalationslsg.	ab 6 Jahren zugelassen	./.	entspre. FS	FS+RL	100 ml: 7,18 €
Musaril	Tetrazepam	Muskelrelax.	Muskelverspannungen	Tbl.	RL+FS< 1 Jahr, lt. FS für K+J. nur bei zwingender Indikation	K+J, Ausnahme Prä-med.Krampfanfall, Status epilept.	entspr. GA	FS+RL	20 Tbl.14,82 €
Nervenkapsel ratiopharm	Baldrianwurzel, Hopfen	Hypnotika,Sedativa	Unruhe, Einschlafstörung	Kapsel	Kinder <12 Jahre	./.	entsp. GA	FS+RL	50 Kapseln:5,90 €
Neupogen	Filgrastim	Immunmodulatoren	Neutropenie	Injektionslsg.	nicht anwenden bei CML,Myelodysplasie, sek. AML, Pat. mit de novo AML <55 Jahre mit guter Zytogenetik.Sichelzellenanämie,keine Altersbeschränkung	./.	entspr.F S	FS+RL	5 Fertig-spr.à 0,5 ml:769,86 €
Neurocil	Levomepromazin	Psychopharmaka	Unruhe, Schmerzen	IJL	Kinder <16 J. Dosierung jedoch in RL vorhanden	./.	entspr.	RL	5 Amp. 13,43 €
Normabrain	Piracetam	durchblutungsf. Mittel	hirnorganische Leistungsstörung	Tbl. Infus.	Tabl.für Kinder freigegeben, jedoch keine genaue Altersbegrenzung in FS + RL, IJL lt. FS nicht ! für Kinder	./.	entspr.F S	FS+RL	5 Amp. 22,49 €
Novalgin	Metamizol-Natrium 1 H2O	Analgetika	akute starke Schmerzen	Film/Brausetbl.	Erkrankung des hämatopo. Systems,ab 15 Jahre (>53 kg) zulässig	Erkrankung mit Verminderung der Leukos	entspr.F S	FS ab 15 J.	10 Filmtbl.10 ,44 €
Novalgin	Metamizol-Natrium 1 H2O	Analgetika	akute starke Schmerzen	Tropfen	Erkrankung des hämatopo. Systems,ab 3 Lebensmonat (>5 kg) zulässig. unter 3 LM. sollte Novalgin nicht gegeben werden,	Erkrankung mit Verminderung der Leukos	entspr.F S	FS+RL	20 ml Tr.11,34 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/Einheit
					jedoch erforderlich dann nur tgl. 1 Tr. max.				
Novalgin	Metamizol-Natrium 1 H2O	Analgetika	akute starke Schmerzen	Zäpfchen	Erkrankung des hämatopo. Systems, ab 4. Lebensjahr (>16 kg) zulässig	Erkrankung mit Verminderung der Leukos	entspr. FS	FS+RL	5 Supp.f.Kinder: 11,01 €
Novalgin	Metamizol-Natrium 1 H2O	Analgetika	akute starke Schmerzen	Injektionslg.	Erkrankung des hämatopo. Systems, ab 3. Lebensmonat zulässig, jedoch bis zum 11. LM nur i.m.	Erkrankung mit Verminderung der Leukos	entspr. FS	FS+RL	5 Amp. 2 ml: 11,67 €
Nurofen	Ibuprofen	Analgetika	Leichte bis mäßig starke Schmerzen, Fieber	Brausegran.	nicht für Kinder < 6 Jahre	/.	entspr. FS	FS+RL	12 Btl. 4,15 €
Nurofen Junior	Ibuprofen	Analgetika	Leichte bis mäßig starke Schmerzen, Fieber	Fiebersaft	nicht für Kinder < 6 Monate	/.	entspr. FS	FS+RL	100 ml Saft: 4,15 €
Nurofen Junior	Ibuprofen	Analgetika	Leichte bis mäßig starke Schmerzen, Fieber	Zäpfchen	nicht für Kinder < 2 Jahre (12,5 kg KG)	/.	entspr. FS	FS+RL	10 Supp: 2,97 €
Nurofen Kinder Fiebersaft	Ibuprofen	Analgetika	Leichte bis mäßig starke Schmerzen, Fieber	Fiebersaft	nicht für Kinder < 3 Monate	/.	entspr. FS	FS+RL	100 ml: 11,94 €
Obstinol	Paraffin	Laxantia	Stuhlregulierung, leichte Obstipation	Emulsion	lt GA: nicht für Kinder < 3 Jahre, FS GA: < 1 Jahr	/.	entspre. FS	RL ab 6 Jahre, FS ab 1 Jahr	250 ml: 7,64 €
Oncaspor	Pegaspargase	Zytostatika	Kombi-Therapie zur Reinduktion bei ALL bei Kdr. und Erwa.	Injektionslg.	nicht bei Pankreatitis (auch in der Vorgeschichte), nicht bei Antikoagulationen	/.	nein	FS+RL	3750 IE: 1191,282 €
Oralpädon	NaCl, KCl	Magen-Darm-Mittel	Rehydration	Trinklösung	/.	/.	nein	FS+RL	10 Btl. 4,61 €
Otriven 0,1%	Xylometazolin HCL	Rhinologika	Schupfen	Nasentropfen	nicht für Kinder < 6 Jahre	Kinder, insbes. Säuglinge + Kleinkinder	entspre. FS	FS+RL	40 Einzeldosen: 10,60 €
Oxis 6 µg	Formoterolhemifumarat	Broncholytika	bronchialobstrukt. Symptome	Pulver	ab 6 lt. FS	Sgl. + Kleinkinder	entspr.	RL+FS ab 6 J.	1x35,47 €
Panoral und Panoral forte	Cefaclor 1 H2O	AB/AI	Atemwegsinfekte, Sinusitis, Otitis media	Kapseln, Saft und Saft forte	Anwendung bei FG nicht geprüft, ansonsten für Kinder keine Altersbegrenzung	/.	entspre. FS	FS+RL	10 Kps. 22,01 €
Pantozol 20 mg	Pantoprazol-Na. 1 1/2 H2O	Magen-Darm-Mittel	Refluxkrankheit, Prävention	Tbl.	keine Erfahrung bei Kindern lt FS	Kinder	ja	/.	15 Tbl. 27,87 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/Einheit
Paracetamol 1 A Pharma	Paracetamol	Analgetika/AR	leichte, mäßig starke Schmerzen, Fieber	125 mg supp	nicht für NG bis 1 Monat	/.	entspre.FS	FS	10 supp: 1,21 €
Paracetamol 1 A Pharma	Paracetamol	Analgetika/AR	leichte, mäßig starke Schmerzen, Fieber	250 mg supp	nicht für Kdr. < 1 Jahr	/.	entspre.FS	FS	10 supp: 1,23 €
Paracetamol 1 A Pharma	Paracetamol	Analgetika/AR	leichte, mäßig starke Schmerzen, Fieber	500 mg supp	nicht für Kdr. < 6 Jahre	/.	entspre.FS	FS	10 supp: 1,60 €
Paracetamol 1 A Pharma	Paracetamol	Analgetika/AR	leichte, mäßig starke Schmerzen, Fieber	1000mg supp	nicht für Kdr. < 14 Jahre	/.	entspre.FS	FS	10 supp: 1,91€
Paracetamol 500 1 A Pharma	Paracetamol	Analgetika/AR	leichte, mäßig starke Schmerzen, Fieber	Tbl.	nicht für Kinder < 6 Jahre	/.	entspre.FS	FS	30 Tbl. 1,48 €
Paspertin	Metoclopramid HCL	Magen-Darm-Mittel	Übelkeit, Erbrechen, Brechreiz	Injektionsls.10 und 50 mg	50 mg erst ab 14 Jahre, ansonsten Paspertin generell ab 2 Jahre, wobei die Injektionsls. 10 mg bei Kdr. zw. 2 und 14 J. nur bei strenger Indikation!!	Kinder < 14 J.	entspre.FS	RL	5 Amp. 10 mg: 11,08 €
Paspertin	Metoclopramid HCL	Magen-Darm-Mittel	Übelkeit, Erbrechen, Brechreiz	Tropfen	ab 2 bis 14 Jahren nur bei strenger Indikation erlaubt	Kinder < 14 J.	entspre.FS	FS+RL	30 ml: 10,65 €
Paspertin	Metoclopramid HCL	Magen-Darm-Mittel	Übelkeit, Erbrechen, Brechreiz	Tbl.	ab 14 Jahren zugelassen	Kinder < 14 J.	entspre.FS	FS+RL	20 Tbl. 11,03 €
Penicillin G	Benzyl-Penicillin-Na.	AB	System.+ lokale Infektionen	Injektionsl.	keine Altersbeschränkung	/.	nein	RL	10 Fl.3 mega IE:25,82€
Penicillin ratiopharm	Phenoxymethylpenicillin-Kalium	AB/Al	Infektionen	Tbl.TS	/.	/.	nein	RL+FS	10 Tbl. 11,31 €
Perfalgan	Paracetamol	Analgetika	mäßig starke Schmerzen, Fieber	I/L	/..Dosierung ab 11 Jahre, bzw < 33 kg KG lt RL. lt. FS ab 1 Jahr	/.	entspr.	FS+RL	12x100 ml:39,28 €
Pimafucin	Natamycin	Antimykotikum	Mundsoor	Ltbl.	Für Kinder ab 12 Jahre zulässig	/.	entspre.FS	/.	30 Ltbl. 16,74 €
Practoglyss	Na-dihydrogenphosphat 2 H2O	Laxantia	Obstipation	Klistier	Kinder < 2 Jahre	/.	entspr.	/.	keine Preisangabe
Prednison ratiopharm	Prednison	Corticoide	Asthma.....	Tbl.	/.	/.	nein	FS+RL	30 Tbl.11,36 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/Einheit
Priorix	MMR-Viren	Impfstoffe	MMR-Impfung	Injektionsls. 10 und 50 mg	GA: Leukämie ab dem vollend. 12. LM zulässig	/.	entspre. FS	FS+RL	1 Spritze: 45,10 €
Propofol ratiopharm	Propofol	Narkosemittel	Narkose	IJL	Kdr. < 3 J. zur Narkose, Kdr. < 16 J. zur Sedierung	/.	entspr. GA	RL	Preis auf Anfrage
Prospan	Efeublättertrockenextrakt	Antitussiva/Expektorantia	chron. entz. Bronchialerkr.	Tropfen	Kinder < 1 Jahr,	Kinder < 1 Jahr Kinder < 10 J.	entspr.	RL+FS	20 ml: 5,15 €
Protaphane	Humaninsulin	Humaninsuline	Diabetes mellitus	Injektionsls. 10 und 50 mg	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS	5 Fl. 10 ml: 401 €/ml: 58,13 €
Pulmicort 0,5mg/2ml, 1mg/2ml	Budesonid	Broncholytika	Asthma bronchiale, Atemwegserkrankungen	Suspension	ab 6. LM zulässig	/.	entspre. FS	FS ab 6 LM, RL	20 Behälter: 46,45 €
Pulmicort Turbohaler/400µg	Budesonid	Broncholytika	Asthma bronchiale, Atemwegserkrankungen	Inhalat	LT. FS auch für Kinder < 12 Jahre geeignet	Kinder	entspre. FS	FS+RL	1 Turbohaler: 34,49 € 400µg: 109,90 €
Puri-Nethol	Mercaptopurin	Zytostatika	ALL	Tbl.	Dosierung für Kinder vorhanden, jedoch keine Altersangabe	/.	nein	FS+RL	25 Tbl.: 84,03 €
Refobacin	Gentamicin-Sulfat	AB	Schwere Infektionen	Injektionsls.	Lt. FS jedoch für Neugeborene bereits Dosierung vorhanden	FG/NG	entspr. FS	FS+RL	5 Amp. 10 mg: 12,75 €
Rekawan	Kaliumchlorid	Mineralstoffpräparate	Hypokaliämie	Kapseln, Filmtbl., Granulat	GA: Dehydration	/.	nein	/.	50 Kapseln: 4,96 €
Reparil Gel	Aescin, Diethylamin-salicylat	Antiphlogistika	Prellungen...	Gel	/.	/.	nein	/.	100 g: 11,88 €
Riopan	Magaldrat H2Ofrei	Antacida	Sodbrennen, Ulcus v.+d.	Gel, KTabl.	Gel: keine Altersbeschränkung, Tabletten: nicht für Kinder < 12 Jahre lt. FS	Tbl. Säuglinge und Kleinkinder < 12 J.	entspr. FS	/.	20 Btl. à 10 ml: 10,95 € und 10 Ktbl.: 4,40 €
Rivanol	Ethacridinlactat 1 H2O	Antiseptika	antisept. Spülung von Haut, Wunden	Tbl, Lsg, Salbe	keine Altersbeschränkung	/.	nein	/.	5 Tbl. 5,30 €
Roaccutan	Isetretinoin	Dermatika	Akne	Kps.	/.	/.	nein	/.	50x10 mg: 42,21 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Rocephin	Ceftriaxon-Dinatrium	AB/AI	Infektionen	IJL	./.	./.	nein	FS+RL	5x500mg: 62,86 €
Roferon	Interferon Alfa 2a	Immunmodulatoren	NHL	IJL	Kinder bis 3 Jahre lt. RL und lt. FS sollten Kinder nicht behandelt werden.	./.	ja	./.	6x3 Mio IE: 232,74€
Saab Simplex	Simeticon	Magen-Darm-Mittel	Meteorismus, Spülmittelvergiftung	Tbl., Suspension	Ktbl. ab 6 Jahren zulässig, Suspension ab Sgl. zulässig	./.	entspr.FS	FS+RL	20 KTbl. 3,83 €, 30 ml: 7,30 €
Salvilipid	Sojaöl, Eileicithin, Natriumoleat, Glycerol	Fettlösungen	Zufuhr von Energie und Fettsäuren bei parenteraler Ernährung	Infusionsls.	nicht für FG/NG mit Hyperbilirubinämie, bei Kinder 20% ige Zubereitung verwenden	./.	entspr.FS	FS+RL	keine Preisangabe
Sanaviton	Vit.E	Vitamine	Vit.E-Mangel	Kps.	./.	./.	nein	RL ab Jugendliche	60 Kps. 9,59 €
SDH-Creme	Clotrimazol	Dermatika	Dermatitis	Creme	Kleinkinder lt. RL+FS	./.	entspre.GA	./.	50 ml: 9,94 €
Sedotussin	Pentoxyverincitrat	Antitussiva/Expektorantia	Reizhusten	Saft	Kinder < 2 Jahre lt. FS+RL	Kleinkinder mit bek. Krampfbereitschaft	entspr.	FS+RL	100 ml: 3,54 €
Sempera	Itraconazol	Antimykotika	Pilzinfektionen	Infusionsls.	Lt. AWB nicht für Kinder zulässig, lt. FS nur wenn Nutzen pot. Risiko übersteigt	Kinder	entspr.FS	./.	1Amp. 25 ml: 250 mg: 191,01 €
Sempera 7	Itraconazol	Antimykotika	Pilzinfektionen	Kapseln	Anwendung für Kinder nicht empfohlen, nur wenn Nutzen Risiko übersteigt lt. FS., in AWB nicht für Kinder < 18 Jahre und nicht bei Kindern mit Nagelmykosen	Kinder < 18 J.	entspr.FS	./.	14 Kps. : 74,31 €
Sempera Kapseln	Itraconazol	Antimykotika	Pilzinfektionen	Kapseln	lt.FS: Kdr. keine ausreichende Erfahrung, außer Systemmykosen (Nutzen-Risiko-Abwägung) und nicht für Kinder < 18 Jahre bei Nagelmykosen, da nur begrenzte Erfahrung.	lt.AWB: Kdr. keine ausreichende Erfahrung, außer Systemmykosen (Nutzen-Risiko-Abwägung) und nicht für Kinder < 18 Jahre bei Nagelmykosen da nur begrenzte Erfahrung.	?	./.	15 Kps. 76,29 €
Sempera Liquid	Itraconazol	Antimykotika	Pilzinfektionen	Lösung	lt. FS nicht für Kinder empfohlen	Kinder	??	./.	150 ml: 99,23 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Sevredol	Morphinhemisulfat	Analgetika	Schmerzen	Tbl.	rel.KI lt. FS:10 mg < 6 J. 20 mg < 12 J.	20 mg<12 J., 10mg<6 J.	nein	FS+RL	20 Tbl. 10 mg 25,75 €
Singulair	Montelukastnatrium	Broncholytika	chron. Asthma	Ktbl., Granulat	Bei Kindern < 6 Monate ist Unbedenklichkeit nicht geprüft	Kdr. < 12 Mon.begrenzte Erfahrung,< 6 Mon. keine Daten	nein	FS+RL	20 Ktbl.43,09 €
Sobelin	Clidamycin	AB/AI	Infektionen	IJL	GA lt .RL:NG, FG	./.	nein	FS+RL < 4 Wochen	1x 2ml:20,94
Soludecortin	Prednisolon-21-hydrogensuccinat	nichtfluorierte Glucocorticoide	Anaphylaxie, Lungenödem, Status asthmaticus, Hirnödem, Hautkrankheiten	Injektionslsg. für iv,im,ia	bei Kindern im Wachstumsalter möglichst intermittierende oder alternierende Therapie	./.	nein	FS	3 Amp.10mg 11,50 €
Somsanit	4-Hydroxybuttersäure, Na.-salz	Narkosemittel	i.v. Narkotikum u.a.in der Kinderchirurgie	Injektionslsg.	keine Altersbeschränkung	./.	nein	./.	5 Amp. 10ml:22,70 €
Sostril	Ranitidin-HCL	Magen-Darm-Mittel	Refluxösophagitis, Duodenalulcera	BrauseTbl., Filmtabletten, Injektionslsg.	Brause+Filmtabl.ab 10 Jahre frei, allerdings nur bei strenger Indikation+für Kurzzeitbehandlung. Jüngere Kinder sollten ausgeschlossen werden. Infusionslsg. ab14 Jahre frei lt AWB in RL und FS		entspr.FS	FS	30 Btbl. 150 mg:22,55 €
Sultanol	Salbutamolsulfat	Broncholytika	Asthma, chron.Bronchitis, Lungenemphysem	Inhalationslösung	Lt. FS Dosierung für Kinder, keine genaue Altersbegrenzung	./.	entspr.FS	FS+RL	10 ml: 12,69 €
Suprarenin	Epinephrin HCL	Antihypotonika	Kreislaufkollaps, Schock, allerg.Reaktionen	Injektionslsg.	keine Altersbeschränkung	./.	nein	FS	10 Amp. =1 ml:14,72 €
Systral	Chlophenoxamin-HCL	Antiallergika	Dermatosen	Gel	Säugl. + Kleinkinder lt. RL+FS (großflächig)	./.	entspr.	./.	20 g 3,70 €
Tabalon	Ibuprofen	Analgetika/AR	leichte-mäßig starke Schmerzen, Fieber	Tabletten	nicht für Kinder < 15 Jahre lt GA in RL, lt. FS: Kinder; BB-Störung,	Kinder	entspr. FS	FS:ab 15 J.	10 Tbl. 11,02 €
Targocid	Teicoplanin	AB/AI	Infektionen	IJL	keine Altersbeschränkung	./.	nein	FS+RL	5x100 mg 148,38 €
Tavegil	Clemastinhydrogenfumarat	Antihistaminikum	allerg. Reaktionen	Sirup, Tabletten, Injektionsls.	lt. Dosierung RL: Sirup ab 1 Jahr zulässig, Tabletten ab 4 Jahre zulässig und Injektionslsg. ab 1 Jahr zulässig, FS: GA:<1 Jahr	./.	entspr. RL	FS+RL	125 ml Sirup:5,97 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Tavor	Lorazepam	Benzodiazepin	Angst, Erregungszustände	Tbl.	RL: Kinder+Jugendliche Ausnahme Prämedikation, Krampfanfall, Status epilep. lt. FS generell nicht für Kinder < 6 sonst wie in RL	/.	entspr. GA	FS+RL	10x0,5: 10,47 €
TD-pur	Tetanus-Diphtherie-Toxoid	Impfstoffkombin.	Aktive Immunisierung gegen Tetanus+Diphtherie für Kdr. ab 6 Jahre	Injektionsls.	ab 6. Lj.GA	/.	entspr. RL	FS+RL	1 Spritze: 14,26 €
Tepilta	Oxetacian	Magen-Darm-Mittel	Gastritiden, strahlenbedingte Schmerzen im oberen Verdauungstrakt	TBL	nicht für Kinder lt. FS, lt. RL AWB: Kinder	Kinder	ja	/.	20 Tbl. 20,57 €
Theophyllin 200/300 retard	Theophyllin	Broncholytika	Behandlung und Prophylaxe von Atemnot	Kapseln	200 mg nicht für Kinder < 6 Jahre und 300 mg nicht für Kinder < 12 Jahre	/.	entspr. RL	RL	20 Kps. 200 mg: 10,96 €, 20 Kps. 300 mg: 11,47 €
Theophyllin Eda ratiopharm	Aminophyllin H2o	Broncholytika	Behandlung und Prophylaxe von Atemnot	Injektionsls.	zulässig ab 6. Lebensmonat	/.	entspr. RL	FS+RL	5 Amp. 0,12 g: 10,64 €
Theophyllin retard ratiopharm	Theophyllin	Broncholytika	Behandlung und Prophylaxe von Atemnot	Hartkapseln	lt. Dosi. RL geeignet für Kinder < 8 Jahren, lt. FS allg. Dosierung von Theophyllin für Kinder ab 1 Jahr bzw. 5 kg KG. Jedoch übersteigt die Dosis der 125 mg Kapsel bereits die max. Dosis für ein 5 kg schweres Kind. Hartkapsel ungeeignet für Kleinkinder, ansonsten Dosierungsempfehlung beachten.		entspr. RL	FS+RL	20 Kps. 125 mg: 10,88 €
Thioguanin	Tioguanin	Zytostatika	Induktion/Konsolidierung bei AML, Konsolidierung/Intensivierung bei ALL	Tabletten	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS	25 Tbl.: 122,59 €
Tramal	Tramadol-HCL	Analgetika/AR	Mäßig starke bis starke Schmerzen	Kapseln, Supp., Tropfen, Injektionslösung	alle Darreichungsformen zulässig ab 1 Jahr, jedoch entsprechende Dosierung beachten.	Kinder < 1 J.	entspr. RL	FS+RL	10 Kps.: 10,74 €
Tramal-long 100,150,200 mg Retardtabletten	Tramadol-HCL	Analgetika/AR	Mäßig starke bis starke Schmerzen	Retardtabl.	ab 12 Jahre zulässig	Kinder < 1 J.	entspr. RL	FS+RL	10 Tbl. 100 mg: 14,41 €
Transpulmin	Eukalyptusöl, Kiefernadelöl	Antitussiva/Expektorantia	Erkältungskrankheiten der oberen und unteren Luftwege	Lösung + Creme	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS+RL	10 ml: 5,45 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Truxal	Chlorprothixen	Psychopharmaka/trizykl. Neuroleptika	Unruhe/Erregungszustände	Dra-gees,Suspensio n,Injektionslösun g	FS: nicht für Kinder < 3 Jahre zulässig, Blutzell,-KM-Schädigung	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Kdr.<3	ent-spr.R L	FS+RL	20 Drg. 10,92 €
Ulcogant	Sucralfat	Magen-Darm-Mittel	Ulcus d+v, Rezidivprophylaxe, Refluxösophagitis	Tbl. KTbl. Granu alt,Suspensio n	rel. KI in FS:nicht für Kinder < 14 Jahre	/.	ent-spr.R L	/.	50 Btl.Granul at:22,82€
Urbason	Methylprednisolon	Corticoide	rheum.+allerg.Erkrankungen	Tbl.	/.	Kinder	nein	FS+RL	10x4 mg;13,35 €
Urokinase	Urokinase	Fibrinolytika	Thrombose, LE	Trockensub-stanz	lt. FS: die zur Zeit vorlie-genden Erfahrungen bei Kindern, erlauben keine eindeutige Einschätzung der damit verbundenen Risiken	/.	ja	/.	10.000 IE: 36,25 €
Uromitexan	Mesna	Uroprotektor	Prophylaxe der Urotoxizität der Chemo.	Tbl. Infusionslsg.	nicht zulässig bei NG; unreife FG, generell ist Anwendung von Tabl. bei Kindern unzureichend untersucht	/.	?	/.	10 Tbl. 400 mg: 37,46€
Valium 5	Diazepam	Benzodiazepin	Prämedikation, Angst-und Spannungszustände	Tbl.	GA lt. RL: Kdr. und Ju-gendl. Ausnah-me:Prämedikation,Krampf anfall u.Status epilep. GA lt. FS: NG,Säuglinge bis 6 Mon.Kdr. + Jugend. nur bei zwingender Indikation	Kdr.+Jugendl. NG +Säugl.bis 6 Monate	nein	FS	20x 5 mg: 11,76 €
Venimmun	Immunglobulin vom Mensch	Immunglobuline	Immunmangelkrankheiten	IJL	/.	/.	nein	FS	2,5 g:172,12 €
Vepesid	Etoposid	Zytostatika	NHL, BC	IJL	keine Altersbeschränkung nur iv erlaubt	/.	nein	FS	10x100 mg:556,50
Vesanoid	Tetrinoin	Zytostatika	Promyelozytenleukämie	Tbl.	Lt. FS können päd. Pati-enten mit 45 mg/m² be-handelt werden, solange keine NW auftreten. Es liegen nur limitierte Daten über Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Keine AWB in RL vorhanden.		nein	FS	100 Stck.331, 38 €
Vetren forte gel/Vetren gel 30.000IE,60.000IE, Salbe	Heparin-Natrium	Venentherapeutika	stumpfe Traumen, oberfl.Venenentzündungen	Gel,Salbe	nicht für Augen, Schleim-haut,entzündete Haut und Wunden, jedoch keine Altersbegrenzung.	/.	nein	/.	100 g Salbe 30.000 IE 5,57 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Vincristin medac	Vincristinsulfat	Zytostatika	ALL, ANLL, M.Hodgkin, BC, Wilms-Tumor	Injektionsl.	nicht für NG, unreife FG, KM-Depression, intrathekale Applikation, da letale Folgen	/.	keine Altersbeschränkung	FS+RL	1 Fl. 1 ml: 25,73 €
Voltaren Gel	Diclofenac, Diethylamin	NSAR, NSAPH	Schmerzen, Entzündungen, Schwellung bei rheum. Erkrankungen, Sport-Unfallverletzungen	Gel	nicht zulässig für Kinder < 6 Jahre	/.	entspr. FS	/.	60 g: 6,36 €
Vomex A	Dimenhydrinat	Antiemetika	Übelkeit, Erbrechen	Dragees N	für Schulkinder ab 6 Jahre frei	/.	Entspr. FS	FS+RL	20 Drg. 5,95 €
Vomex A	Dimenhydrinat	Antiemetika	Übelkeit, Erbrechen	Kindersupp. 40 mg	für Kleinkinder 6-15 kg KG frei	/.	entspr. FS	FS+RL	10 Stück: 5,17 €
Vomex A	Dimenhydrinat	Antiemetika	Übelkeit, Erbrechen	Kindersupp. 70 mg	für Schulkinder ab 6 Jahre frei	/.	entspr. FS	FS+RL	10 Stück: 6,28 €
Vomex A	Dimenhydrinat	Antiemetika	Übelkeit, Erbrechen	Supp.	ab 14 Jahre frei	Kdr. < 14 J.	entspr. FS	FS+RL	10 Stück: 8,25 €
Vomex A	Dimenhydrinat	Antiemetika	Übelkeit, Erbrechen	Sirup	ab Gewicht von 6 kg frei	/.	entspr. FS	FS+RL	100 ml: 7,89 €
Vomex A	Dimenhydrinat	Antiemetika	Übelkeit, Erbrechen	Retardkps.	für Jugendliche ab 14 J. frei lt FS	Kinder < 14 J.	entspr. FS	FS+RL	20 Kps. 20,15 €
Vomex A	Dimenhydrinat	Antiemetika	Übelkeit, Erbrechen	Injektionsl. für im+iv	Dosierung lt. FS f. Kinder < 6 Jahre, jedoch kein Mindestalter angegeben, i.m. Lösung nicht f. Kdr. < 3 Jahre wegen Benzylalkohol	/.	entspr. FS	FS+RL	3 Amp. iv: 14,78 €
Xylo-Comod	Xylometazolin-HCL	Rhinologika	Schleimhautabschwellung bei Schnupfen, Rhinitis	Nasenspray	FS: nicht für Kinder < 6 Jahre, lt RL: nicht für Kinder < 2 J.	Säugl.+ Kleinkinder	entspr. FS	FS+RL	15 ml: 4,06 €
Zavedos	Idarubicin-HCL	Zytostatika	AML, ANLL im Erwachsenenalter	I/L	Kinder= ergibt sich aus Formulierung der Anwendungsgebiete	/.	ja	/.	1x5 mg: 165,82 €
Zienam	Imipenem H2O + Cilastatin-Natrium	AB/AI	Infektionen	Infusionsls.	keine Altersbeschränkung	/.	nein	FS+RL	5 Inf. à 500 mg: 120,13 €
Zinacef = Cefuroxim CT	Cefuroximaxetil	AB/AI	Infektionen	250/500 Tbl.	nicht für Kinder < 5 Jahre	Kdr. < 3 Monate	entsprech.	FS+RL	12 Tbl. 250mg: 31,78 €

Medikament	Wirkstoff	Substanzgruppe	Indikation	Darreichung	GA/Altersfreigabe	AWB	Antrag j/n	Dosierung für Kinder vorhanden	Preis/ Einheit
Zinacef=Cefuroxim CT	Cefuroximaxetil	AB/AI	Infektionen	TS-Suspen.	nicht für Kinder < 3 Monate	Kdr.<3 Monate	entspre.FS	FS+RL	100 ml:34,37 €
Zofran	Odansetron HCL 2 H2O	Antiemetikum	Übelkeit+Erbrechen bei Zytostase und postop.	FTbl.Infusionsls., Schmelztbl.	lt FS: Erfahrung noch begrenzt. Die 4 mg Präparate sind für Kinder über 2 Jahre erlaubt.Lt. GA jedoch Zofran 4/8mg nicht für Kinder <4 Jahre	./.	entspre.FS	FS	10 FTbl. 4 mg:123,5 2€
Zostex	Brivudin	Herpesmittel	Herpes Zoster	Tbl.	nur für Erwachsene, nicht für Kinder!!!	./.	Ja	./.	7 Tbl. 95,67 €
Zovirax	Aciclovir	Herpesmittel	Herpes	I/L	./.	./.	nein	FS+RL	5x250 mg:139,2 2 €
Zovirax-Salbe	Aciclovir	Virustatika	Herpes labialis	Salbe	keine Altersbeschränkung	./.	nein	./.	2g: 8,49 €
Zyloric	Allopurinol	Gichtmittel	Hyperurikämie, Gicht, Urat-Nephropathie,	Tbl.	lt. AWB bei Kindern +Jugendlich Tagesdosis von max 10 mg /kg nicht überschreiten, lt. FS für Kinder <15 Jahre max. jedoch 10-20 mg / kg KG max 400 mg verteilt auf 3 Einzeldosen.	./.	entspr. FS	FS+RL	100 Tbl. Zyloric 100: 11,60 €
Xalatan	Latanoprost	Ophtalmika	Senkung Augeninnendruck	AT	Kinder lt. RL+FS	./.	Ja	./.	2,5 ml: 29,38 €

Abkürzungsverzeichnis *Tabelle VII; Medikamente allgemein:*

AB	Antibiotikum
AI	Antiinfektiva
ALL	Akute lymphatische Leukämie
Allerg	allergisch
AML	Akute myeloische Leukämie
AT	Augentropfen
Anw	Anwendung
AWB	Anwendungsbeschränkung
BC	Bronchialcarcinom
CA	Carcinom
Drg	Dragees
FTbl	Filmtablette
FS	Fachinformation
GA	Gegenanzeigen
Granul	Granulat
IJL	Injektionslösung
Inf.lsg	Infusionslösung
intrathek	intrathekal
Isol	isoliert
Kdr	Kinder
KMD	Knochenmarkdepression
KTbl	Kautablette
Lsg	Lösung
Lt	laut
LTbl	Lutschtabletten
Lymph	lymphozytär
M	Morbus
NHL	Non- Hodgkin- Lymphom
Pat	Patient
Relax	Relaxans
RL	Rote Liste
Säugl	Säuglinge
Spast	spastische
Supp	Suppositorium
Susp	Suspension
Trpf	Tropfen
Zytost	zytostatisch

Tabelle VIII Wirkstoffe

Anzahl	Wirkstoffe	Altersbeschränkung		Indikationsbeschränkung bei Zytostatika (patientenbezogen)		Dosisangabe bei Kindern		Keine Dosisangabe	
		ja	nein	ja	nein	FS	RL	FS	RL
10	Paracetamol	8	2			10	5	0	5
9	Erythromycin	6	3			2	7	7	2
8	Ibuprofen	8				8	7		1
7	Amoxicillin	5	2			6	6	1	1
7	Dimenhydrinat	7				7	7		
6	Fentanyl	4				3	1	3	5
5	Butylscopolamin	4	1			5	3		2
5	Dexamethason	2	3			2	1	3	3
5	Cefuroximaxetil	5				5	5		
4	Gentamicin-Sulfat		4			3	3	1	1
4	Etilefrin	4				1	4	3	
4	Loperamid	4				2	4	2	
4	Metoclopramid	4				2	3	2	1
4	Morphin		4			3	3	1	1
4	Metamizol	4				4	3		1
4	Itraconazol		4(NRA)					4	4
3	Aciclovir		3			1	2	2	1
3	Doxorubicin		3		8	1		2	3
3	Spironolacton	1	2			3			
3	Allopurinol	2	1			2	2	1	1
3	Amphotericin	1	2			3			3
3	Omeprazol	3				2	2	1	1
3	Lactulose		3			3	3		
3	Theophyllin	3	1			2	3	1	
3	Budesonit	1	2			3	3		
3	Cefaclor	3				3	1		2
3	Prednisolon		3			3	1		2
3	Diazepam	3				2	1	1	2
3	Bisacodyl	3				3	1		2
3	Furosemid		3			3	2		1

Anzahl	Wirkstoffe	Altersbeschränkung		Indikationsbeschränkung bei Zytostatika (patientenbezogen)		Dosisangabe bei Kindern		Keine Dosisangabe	
3	Simeticon	1	2			2	3	1	
3	Magnesiumhydroxid	2	1					3	3
3	Magnesium		3				3	3	
2	Humaninsulin		2			2			2
2	Cytarabin		2		6	1		1	2
2	Eukalyptus		2			1	1	1	1
2	Dexpanthenol		2			1	2	1	
2	Vincristinsulfat		2	3	7	1	2	1	
2	Codein	2				2	2		
2	Colistinsulfat	2				1	2	1	
2	Midazolam	2				2	2		
2	Ig-G (vom Mensch)		2			2			2
2	Hepatitis B-Antigen		2			2	2		
2	Etoposid	1	1(It.RL)	2	1	1		1	2
2	Polioviren	2				2	2		
2	Phenoxymethylpenicillin		2			2	2		
2	KCL		2					2	2
2	MMR-Viren	2				2	2		
2	Ambroxol	1	1			2	2		
2	Tramadol	2				2	2		
1	Tetracain		1			1			1
1	Desloratadin	1				1	1		
1	Kaliumcanreonat		1			1			
1	Brimonidin	1						1	1
1	Benzocain	1						1	1
1	Doxepin	1				1			1
1	Pamidronsäure	1						1	1
1	Norepinephrin		1					1	1
1	Asparaginase		1			1			1
1	Antithrombin		1					1	1
1	Chlortetracyclin		1					1	1
1	Brinzolamid	1						1	1
1	Zinkoxid		1					1	1

Anzahl	Wirkstoffe	Altersbeschränkung	Indikationsbeschränkung bei Zytostatika (patientenbezogen)	Dosisangabe bei Kindern	Keine Dosisangabe
1	Protein vom Mensch		1		1
1	Mercaptopurin		1	4	1
1	Carboplatin	1	1		1
1	Lomustin		1	1	1
1	Cefotaxim	1		1	1
1	Mycophenolatmafetil	1		1	1
1	Cefixem		1	1	1
1	Netimicinsulfat		1	1	1
1	Ciprofloxacin	1		1	1
1	Cefotoxin		1	1	1
1	Metronidazol		1		1
1	Colistimethat	1			1
1	Ganciclovir	1			1
1	Miconazol		1		1
1	Daunorubicin		1	4	1
1	Fluconazol	1		1	1
1	Piritramid	1		1	1
1	Petidin	1		1	1
1	Dopamin	1			1
1	Tyrothricin	1			1
1	Cyclophosphamid		1	6	1
1	Hydrochlorthiazid		1		1
1	Ofloxacin		1		1
1	Acetylcystein		1		1
1	Natriumamidotrizot		1	1	1
1	Amidotrizoesäure		1	1	1
1	Megliumsalz		1	1	1
1	Ifosfamid		1	2	3
1	Topotecan HCL		1		1
1	Hydrocortison		1		1
1	Lactitol	1		1	1
1	Elektrolyte+Spurenelemente		1		1
1	Natriumperchlorat		1	1	1

Anzahl	Wirkstoffe	Altersbeschränkung	Indikationsbeschränkung bei Zytostatika (patientenbezogen)	Dosisangabe bei Kindern	Keine Dosisangabe
1	Trofosfamid		1		1
1	Kaolin+Pektin		1	1	
1	Trimethoprim+Sulfamethaxazol	1		1	
1	Esketamin		1		1
1	Clarithromycin		1	1	
1	Phytomenadion		1	1	
1	Metildigoxin		1		1
1	Phenobarbital		1	1	
1	Mannitol		1		1
1	Meroponem		1	1	
1	Methotrexat		1	8	1
1	Tetrazepam	1		1	
1	Baldrianwurzel	1		1	
1	Hopfen	1		1	
1	Filgrastim		1	1	
1	Levomepromazin	1		1	1
1	Piracetam	1		1	
1	Paraffin	1		1	
1	Pegaspargase		1	1	
1	Xylometazolin	1		1	
1	Formoterolhemifumarat	1		1	
1	Pantoprazol	1			1
1	Natamycin	1			1
1	Natriumdihydrogenphosphat	1			1
1	Prednison		1	1	
1	Propofol	1		1	1
1	Efeublätterextrakt	1		1	
1	Aescin		1		1
1	Magaldrat	1			1
1	Ethacridinlactat		1		1
1	Isetretinoin		1		1
1	Interferon	1			1
1	Vitamin E		1		1

Anzahl	Wirkstoffe	Altersbeschränkung	Indikationsbeschränkung bei Zytostatika (patientenbezogen)	Dosisangabe bei Kindern	Keine Dosisangabe
1	Clotrimazol	1			1
1	Pentoxiverincitrat	1		1	1
1	Montelukastnatrium	1		1	
1	Clidamycin	1		1	
1	Hydroxybuttersäure	1			1
1	Ranitidin	1		1	1
1	Salbutamolsulfat	1		1	
1	Epinephrin	1		1	1
1	Chlophenoxamin	1			1
1	Teicoplanin	1		1	1
1	Clemastinhydrogenfumarat	1		1	
1	Lorazepam	1		1	
1	Tetanus-u.Diphterietoxin	1		1	
1	Oxetacian	1			1
1	Aminophyllin	1		1	1
1	Tioguanin	1	4	1	1
1	Eukalyptusöl	1		1	
1	Chlorprothixen	1		1	
1	Sucralfat	1			1
1	Urokinase	1			1
1	Mesna	1			1
1	Tetrinoin	1	1	1	1
1	Heparin	1			1
1	Diclofenac	1			1
1	Idarubicin	1	1		1
1	Impinem	1		1	
1	Odansetron	1		1	1
1	Brivudin	1			1
1	Ceftriaxon	1		1	
1	Latanoprost	1			1
1	Vitamin B 6	1		1	1
1	Cisplatin	1	1	2	1
286		154	125	13	55

Dank

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. N. Graf für die Überlassung dieser Arbeit, sein Vertrauen und seine fachspezifische Beratung und Betreuung, meiner Frau Marita für ihre ausdauernde und geduldige Unterstützung und ebenso meinen Eltern und meinen Kindern Silas, Keanu und Moana.